

高等教育医学专科系列规范化教材

供医学专科层面临床、护理、口腔、影像等专业使用

医学遗传学（第三版）

YIXUE YICHUANXUE

主编 李弋 刘红亮



郑州大学出版社



编委会名单



作者名单 《医学遗传学》（第三版）

主　编　李　戈　刘红亮

副主编　闫文义　朱运良

编　委　（以姓氏笔画为序）

王　镓　刘红亮　闫文义

朱运良　李　弋　辛利军

尚喜雨　姜炳正　耿　旭

编写说明

随着卫生事业的蓬勃发展，特别是城镇职工基本医疗保险、城镇居民基本医疗保险和新型农村合作医疗制度的全面推进，与之相配套的城乡各级医疗卫生机构进一步得到加强和完善，需要不断补充各级各类医疗卫生专业技术人员，因而各类大专层次的医学教育，如普通专科、成人、高职高专等教育模式得到不断扩展和完善。如何使这一层次的医学教育适应形势和人才培养的要求，如何建设与之相适应的规范化教材，使之更科学、更实用、更具特色、更易于教师参考和学生学习，就显得尤为重要。

为此，郑州大学出版社特邀河南省卫生厅、郑州大学医学院、河南大学医学院、河南科技大学医学院、黄河科技学院、河南职工医学院、南阳医学高等专科学校、商丘医学高等专科学校、邢台医学高等专科学校、邵阳医学高等专科学校、广州医学院、郑州澍青医学高等专科学校、郑州市卫生学校、洛阳市卫生学校的领导和有关专家，共同磋商，成立了本套教材第三版的编审委员会，统一了编写指导思想和编写方案并确认了各科教材的主编、副主编和编委。

本套教材由《医用化学》、《医用物理学》、《生物化学》、《生理学》、《病理生理学》、《组织学与胚胎学》、《医用信息技术》、《医学遗传学》、《医学免疫学与病原生物学》、《病理学》、《药理学》、《预防医学》、《人体解剖学》、《医学法学》、《医学心理学》、《内科学》、《外科学》、《诊断学》、《妇产科学》、《儿科学》、《眼·耳鼻咽

喉·口腔科学》、《皮肤性病学》、《中医学》、《精神病学》、《神经病学》、《传染病学》、《急诊与康复医学》、《临床营养学》、《医学伦理学》等组成，并在第二版的基础上增加了医学人文素养教育的课程和专科教育新增教育内容。

本教材的编写是以卫生部制定的各学科教学大纲为准绳，并参照卫生部新近颁布的《临床执业助理医师考试大纲》的要求，以科学性、新颖性和实用性为出发点，考虑成人教育、普通教育和职业教育的特点，突出了其培养实践能力的素质教育内容并注意相互之间的呼应和衔接。在编撰过程中还遵循现代医学模式的转换，在某些内容上淡化学科界限，融汇新概念和新技术，起到了举一反三的效果，体现了当前医学高等教育改革的精神。本套教材在形式、结构、语言叙述等方面力求一致，其撰写人员都长期工作在教学第一线，具有较丰富的教学经验，在撰写过程中他们将多年的教学经验融入其中，使其达到"学生易学"、"教师易教"和"疑惑易解"的效果。

本套教材适合各高等医学院校普通专科教育、成人专科教育、职业教育等专科层面的教学使用。

本套教材虽经出版各环节认真雕琢，但不当之处在所难免，希望在教学过程中，各位教师和学生及时反馈批评和建议，以便修订和再版，使之更为完善。

高等教育医学专科系列规范化教材编审委员会

2007年10月

前　言　《医学遗传学》（第三版）

医学遗传学是遗传学理论与医学实践相结合的一门边缘学科。由于人类基因组计划工作框架图的完成，以基因组学为龙头的遗传学将得到迅猛地发展，必然引发临床医学领域的一场新的革命性变革。再者，在人类社会不断进步的今天，随着对众多传染性、感染性疾病和营养性疾病的控制，各种遗传病的发病率不断增高，成为严重威胁人类健康的常见病、多发病，因此，医学遗传学已成为医学教育中一门不可缺少的基础课。

本教材在李晓文教授等主编的前两版教材主要内容的基础上，广泛汲取了国内多本教材的长处，紧紧围绕面向基层、面向医疗卫生保健一线的医学技能型人才这一医学专科教育的培养目标，充分考虑教学对象的特点，基本知识、基本理论以“必需、够用”为原则，强调基本技能的培养，坚持把专业能力要求与岗位责任和社会需要结合起来，融知识传授、能力培养和素质提高为一体。

本教材共分十四章，南阳医学高等专科学校李弋老师编写了第一章绪论、第二章遗传的细胞学基础，尚喜雨老师编写了第五章单基因遗传与单基因遗传病；河南大学耿旭老师编写了第三章染色体畸变与染色体病，刘红亮老师编写了第四章遗传的分子基础和第十章免疫遗传学，闫文义老师编写了第八章群体遗传学；黄河科技学院王镓老师编写了第七章基因突变导致的异常疾病；郑州大学朱运良老师编写了第六章多基因遗传与多基因遗传病和第十一章肿瘤遗传；洛阳市卫生学校辛利军老师编写了第九章线粒体遗传病和第十四章遗传咨询与优生；邢台医学高等专科学校姜炳正老师编写了第十二章遗传病的诊断和第十三章遗传病的治疗。

本教材在编写过程中，参考并引用了大量相关教材的成果，得到了郑州大学出版社和各参编学校的大力支持，在此一并表示衷心地感谢！

由于编者学识水平和能力有限，书中错漏之处在所难免，诚恳希望广大师生在使用过程中提出宝贵的意见。

李　弋　刘红亮

2008 年 3 月

前　言

（第二版）

人类基因组计划和分子生物学的迅猛发展，极大地推进了医学遗传学的进展，引发了临床医学领域的一场革命。面临新世纪医学遗传学向临床领域发展、渗透，作为医学生，及时了解医学遗传学新进展、掌握医学遗传学基本知识，是十分必要的。

本教材第一版出版于2000年，经过一段时间的使用，为紧跟学科的发展，现由高等医学教育专科教材编审委员会组织修订，写成第二版。

第二版教材较第一版更加注重系统性、实用性、先进性，力求反映本学科的新进展，与临床医学结合更加紧密。由于药物基因组学近年来在医学领域备受关注，我们增加了"药物遗传学"一章，使学生了解药物代谢和效应方面个体差异的遗传基础。此外，还增加了"免疫遗传学"内容。

本书在编写过程中，承蒙郑州大学各级领导、出版社和各编者所在医学院校的大力支持，特此感谢！

恳请各兄弟院校广大师生在使用过程中发现问题，提出宝贵意见。

李晓文

2003年5月

前　　言

（第一版）

随着医学科学的发展，传染病、营养不良所致的疾病已逐步得到控制，而遗传病的病种和群体发病率却不断增高，成为严重威胁人类健康的常见病、多发病，并涉及临床各科。为适应学科发展，各医学大专院校相继开设了“医学遗传学”这门课程。因此，我们编写了这本专科教材。

本书共14章，第一章“绪论”介绍遗传病的基本概念和医学遗传学进展；第二章“遗传的细胞学基础”重点讲解细胞周期和减数分裂，为学生顺利学习染色体病的发生机制奠定基础；第三章“遗传的分子基础”主要介绍核酸的结构和功能，使学生深入了解基因与遗传性状的关系；第四章至第十章介绍遗传病的主要遗传方式、遗传规律、发病机制以及与临床的关系；第十一章至第十四章介绍对遗传病发病风险的估算，遗传病的诊断、治疗和预防，可使学生了解遗传病的临床诊断、治疗方法和预防措施，对以后的临床工作和优生工作具有指导意义。本书既可作为专科学生的教学用书，也可作为临床医师以及医药科学研究人员的参考书。

在编写过程中我们力求按照内容准确、反映新的进展和容易阅读的原则进行撰写，对已不适应学科新要求的内容进行了删节，并对某些内容的重复、脱节问题，进行了妥善处理。在坚持系统性、科学性和先进性的同时，我们把重点放在基础理论、基础知识和基本技能方面，希望能在培养学生分析和解决问题的能力上起到较好的作用。为了加强与临床医学和预防医学的有机联系，本教材除了重点阐明遗传学基本理论外，还详细介绍了典型遗传病的发病机制、临床表现、治疗、预防等，又尽量避免与医学生物学重复。既照顾到医学遗传学基本理论的系统性，又兼顾临床医学实践的需要；既有一定的深度和广度，又有浅而易懂的基本医学遗传知识。这些均突出了本教材的临床实用性。

本书的出版得到了河南医科大学各级领导的关心和支持，也得到了各编者所在单位的支持，在此表示由衷的感谢。

由于医学遗传学是一门不断发展的学科，加上我们水平有限，书中不足之处，恳请同行专家和读者提出宝贵意见，以利改进。

李晓文

2000年6月



目　录　《医学遗传学》(第三版)

第一章

绪论

第一节　医学遗传学的研究对象及其分支学科

一、医学遗传学的研究对象

遗传学(genetics)是研究生物遗传与变异的科学。医学遗传学是遗传学的一个分支学科,是遗传学与临床医学相结合的一门边缘学科,是遗传学原理在医学领域中的运用,它研究人类遗传性疾病的发生机制、传递方式、发展规律,为遗传病的诊断、预防、治疗提供科学依据和技术手段,以期控制遗传病在一个家庭中的复发和在人群中的危害,从而达到改善和提高人类健康素质的目的。

二、医学遗传学的研究范围和分支学科

随着医学科学和生命科学的发展,从分子水平、细胞水平、个体水平、群体水平的各个不同层次研究医学遗传学的各种问题,使医学遗传学得到迅速发展,研究范围逐渐拓宽,与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学以及放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、妇产科学、法医学、神经病学和精神病学等临床各学科之间相互渗透,发展出许多分支学科。

1. 分子遗传学(molecular genetics)　从分子水平研究基因的结构、表达、调控以及基因突变的遗传学效应,为遗传病的分子机制研究、基因诊断、基因治疗等提供理论依据和技术手段。

2. 细胞遗传学　细胞遗传学(cytogenetics)是从细胞学水平研究染色体的形态结构、数目、畸变的频率与染色体病关系的学科。

3.群体遗传学(population genetics) 又可分为群体细胞遗传学和遗传流行病学,主要通过调查人群中各种基因频率、基因型频率的分布,研究群体的遗传结构、规律及影响因素,为预防、监测遗传病提供必要的依据。

4.体细胞遗传学(somatic cell genetics) 用细胞体外培养的方法,研究基因突变和表达、细胞分化、肿瘤发生、基因治疗等;用细胞融合方法,研究基因定位、单克隆抗体的制备等,可以克服人类遗传学研究中存在的人类世代长、子代数目少、不能进行有目的婚配等困难。

5.生化遗传学 生化遗传学(biochemical genetics)是以生物化学方法研究基因的表达与蛋白质(酶)的合成,以及基因突变导致蛋白质(酶)合成的异常而产生的分子病和遗传性酶病的学科。

6.药物遗传学 药物遗传学(pharmaco genetics)是研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传基础的学科,目的在于指导临床合理用药,减少药物的不良反应。

7.免疫遗传学 免疫遗传学(immunogenetics)是研究免疫现象的遗传本质和免疫应答过程基因调控的学科。免疫遗传学已深入到临床医学的许多领域。输血、器官移植及新生儿溶血症等都涉及免疫遗传学理论。

8.肿瘤遗传学 肿瘤遗传学(cancer genetics)是研究肿瘤的发生与遗传关系的学科,研究肿瘤的遗传规律、肿瘤与染色体畸变的关系、癌基因和抑癌基因的作用等,阐明肿瘤的发生机制,为诊断、治疗和预防肿瘤提供科学依据。

9.毒理遗传学 毒理遗传学(toxicology genetics)是用遗传学方法研究环境中导致遗传物质损伤的因素、作用机制和检出方法的学科,阐明遗传毒性和肿瘤、畸形、遗传病之间的关系。

10.辐射遗传学 辐射遗传学(radiation genetics)是研究电离辐射对遗传物质的损伤及其检测和预防的学科。电离辐射可导致基因突变和染色体畸变。

11.行为遗传学 行为遗传学(behaviour genetics)是研究行为与遗传关系的学科。在医学遗传学中,当前行为遗传学的研究比较集中在人类的智力、智力低下的遗传基础、癫痫、精神分裂症、躁狂、抑郁症等异常行为的遗传基础。行为遗传学的研究为改善人类智力水平和防治精神疾病创造了有利条件。

12.优生学 优生学是以遗传学和医学为基础,研究改善人类遗传素质的学科。优生学包括负优生学和正优生学。负优生学主要研究如何降低人群中不利表现型的基因频率,减少有严重遗传病和先天性疾病的个体出生。禁止近亲结婚、提倡适龄生育、筛查致病基因携带者并对其进行婚姻指导、开展产前诊断和选择性流产等措施,都是负优生学的范畴;正优生学则是研究如何增加有利表现型基因频率。

13.发育遗传学(developmental genetics) 研究个体发育过程中的遗传调控机制。

第二节 遗传病及其分类

遗传病(genetic disease)是由遗传物质发生改变(基因突变或染色体畸变)所引起的疾病。

一、遗传病的特点

1. 遗传病的传递方式　遗传病在有亲缘关系的个体之间垂直传递，在没有亲缘关系的个体间（如夫妇）不发病。这和传染性疾病、营养性疾病在人群中水平传播的方式不同。

2. 家族性发病　因为遗传病是遗传物质发生改变，亲子代之间有相同的致病基因，所以发病往往是家族性的，即具有家族聚集现象。如 Huntington 舞蹈病，常表现为亲代与子代间代代相传。但家族性发病不一定全是遗传病，例如，维生素 A 长期缺乏引起的夜盲症，虽表现出家族发病倾向，但常常是由于在相同生活条件下，相同的环境因素作用的结果。还有一些疾病虽是遗传病却无家族性发病如白化病、半乳糖血症，因致病基因是隐性基因，频率较低，所以传递是散发的。

3. 患者人数在家族中有一定的比例　遗传病患者在家族中是以一定数量的比例出现的，通过特定的数量关系，如后面提到的系谱图，可以了解疾病的遗传特点和发病规律，并能预期再发病的风险。

4. 遗传病是先天性疾病　遗传病往往是先天性疾病。先天性疾病是指出生就有的疾病。如白化病是常染色体隐性遗传病，婴儿刚出生时就表现出“白化”病状。唐氏综合征（Down syndrome）是染色体病，出生后就表现为智力低下等。但有些先天性疾病并不是遗传病，如在胎儿发育过程中，由于环境因素及母体因素造成的妊娠期风疹病毒感染致胎儿患先天性心脏病，没有遗传物质的改变，不属于传统概念的遗传病。另外，后天发病的也可能是遗传病，如 Huntington 舞蹈病是典型的常染色体显性遗传，但它一般在 35～40 岁才发病。

二、遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多，而且每年都有新的遗传病种出现，现代医学遗传学将人类的遗传病划分为如下五类。

1. 单基因遗传病（monogenic disease）　由单个基因突变所致，根据突变基因的位置不同又分为：常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病和 X 连锁显性遗传及 X 连锁隐性遗传等不同遗传方式。单基因遗传病除个别的病种（红绿色盲、先天性聋哑等）外，多数发病率低于 1/1 000。

2. 多基因遗传病　多基因遗传病（polygenic disease）是由两对以上基因和环境因素共同作用所导致的疾病，这类病有一定的家族史，但没有单基因性状遗传所见到的系谱特征。目前已确认的多基因遗传病已有近 100 种，例如先天畸形、高血压、冠心病等。多数多基因遗传病发病率高于 1/1 000。

3. 染色体病　染色体病（chromosomal disease）是由于染色体结构或数目异常引起的疾病。由于每条染色体或染色体的片段均含有很多基因，所以对个体的危害往往大于单基因遗传病和多基因遗传病，常表现为综合征。如唐氏综合征（21 - 三体综合征）、Turner 综合征（45，X）。染色体病发病率高低不一，高的大于 1/1 000，低的小于 1/100 000。

4. 体细胞遗传病　体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)是由于体细胞遗传物质异常引起的疾病。由于遗传物质的异常只发生在特定的体细胞中,因此,不发生上下代之间的垂直传递。不像单基因遗传病和多基因遗传病那样遗传物质异常发生在人体所有细胞包括生殖细胞并能传递给下一代,所以它不属于经典的遗传病。这类遗传病约有几十种,如恶性肿瘤、白血病等,发病率一般低于1/1 000。

5. 线粒体遗传病　线粒体是除细胞核之外唯一含有 DNA 的重要细胞器。线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease)是由于线粒体 DNA 发生突变引起的疾病,目前已发现近20余种。因为线粒体存在于细胞质中,而在形成受精卵时,精子几乎没有细胞质,所以线粒体遗传呈母系遗传。

三、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

在不同的疾病中,遗传因素和环境因素所起的作用不尽相同,大致可以分为以下几类。

1. 完全由遗传因素决定　这类疾病并不一定与环境因素毫无关系,只是尚未发现其发病必须具有何种特定的环境因素。例如,单基因遗传病中的先天性成骨发育不全症、白化病及染色体病。

2. 由遗传因素决定,但需要有环境因素的诱发　例如,蚕豆病(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症),除具有相关的基因有缺陷外,还必需在进食蚕豆或服用氧化性药物伯氨喹才诱发溶血性贫血。苯丙酮尿症是常染色体隐性遗传病,但必需在进食含苯丙氨酸量高的食物情况下,才能诱发产生。

3. 遗传因素和环境因素　对发病都有作用,例如,唇裂、消化性溃疡、冠心病等多基因病。在这类病中,遗传因素对发病作用的大小是不同的,但二者共同发挥作用。

4. 发病完全取决于环境因素,与遗传因素无关　例如,物理、化学因素所造成的损伤性疾病等如烧伤、冻伤等。

上述除第4类外其他三类疾病的发病都需要有遗传基础,因此都是遗传病(图1-1)。

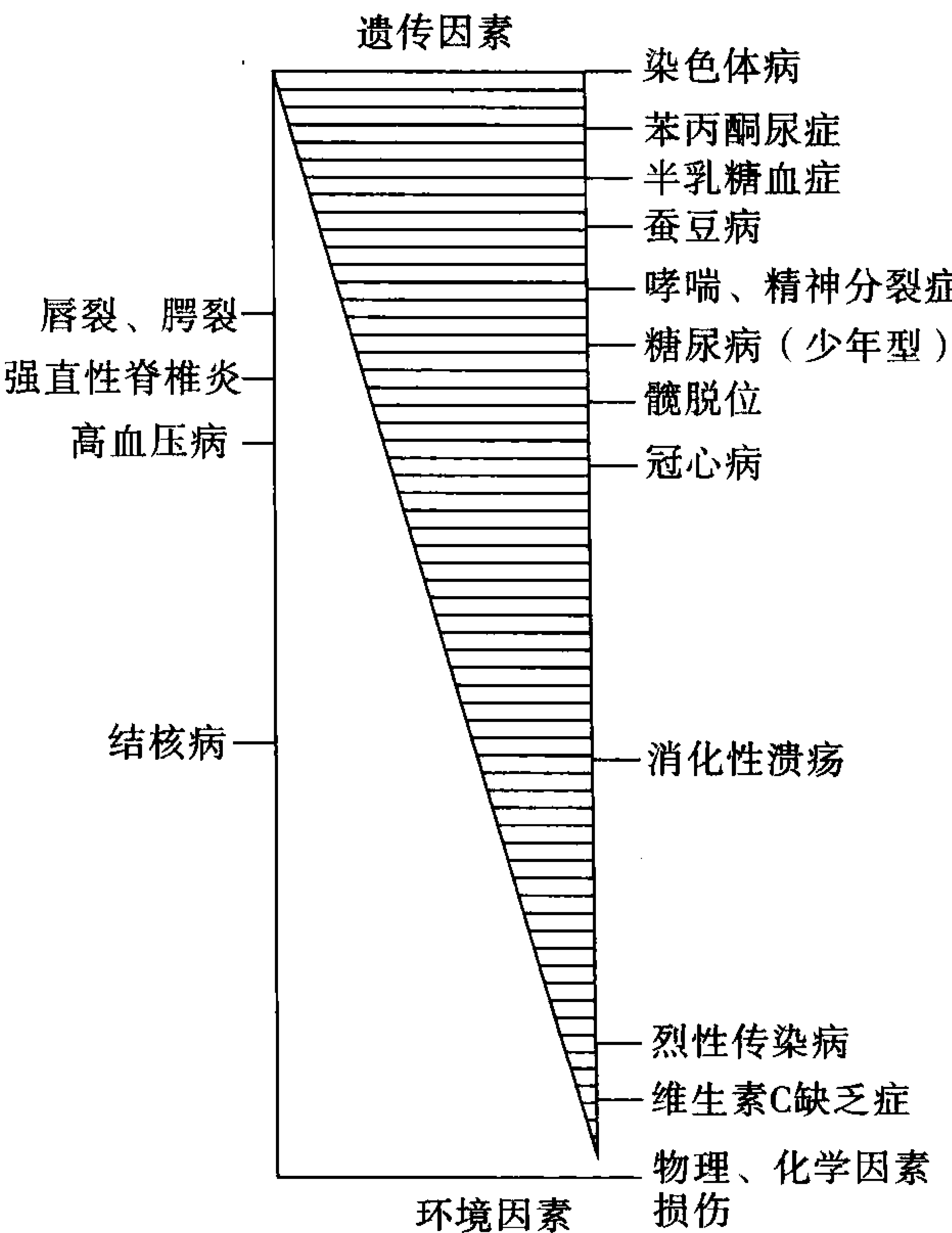


图1-1　遗传因素和环境因素的关系

第三节　遗传病的危害

遗传病对人类健康的危害可以表现在如下几方面。

1. 遗传病种类繁多，病种增长速度快　据美国 Johns Hopkins 大学医学院 McKusick 教授的资料，直到1958年，人群中被认识的单基因遗传病及异常性状仅有412种，到1990年已增加到4 937种。进入20世纪90年代后，其发展速度更为惊人，每年新增病种或异常性状数平均高达435种，到1994年已增加到6 678种。1999年1月20日，达到10 126种，其中常染色体病9 470种、X连锁566种、Y连锁30种、线粒体病60种、染色体异常968种，染色体综合征达100多种，多基因遗传病近100种。

遗传病快速增多的原因是：①检查诊断的水平提高新病种被陆续发现和认识；②化学制剂的使用、“三废”的排放、原子能的利用使环境污染，诱变因素增多。

2. 遗传病发病率高　我国人口出生率为20.98‰(1990年统计)。以此计算，我国每年新出生人口约2 500万人。先天畸形总发生率为13.07‰(1988年统计)，其中最常见的是无脑畸形、脑积水、开放性脊柱裂、先天性心脏病、唇裂、腭裂等，在这些先天性畸形中80%具有遗传基础。因此，粗略推算，我国每年出生由遗传因素所致的先天畸形儿将达25万人。

3. 遗传病已成为婴儿死亡的主要原因　随着我国卫生保健事业的发展和医疗技术的进步，新生儿的死亡率大幅度下降，但遗传病和先天畸形死亡率却呈相对增高趋势。据统计，北京市先天畸形死亡率占第一位，同期传染病致死亡率为第四位。

4. 在造成智力低下的原因中遗传病起主要作用　根据我国0~14岁儿童智力低下的调查，总发生率约1.5%。其中轻度约占70%，中度约占20%，重度约占7%，极重度约占2%~3%。造成重度与极重度智力低下的原因，常见的是单基因突变或常染色体异常；造成轻度与中度智力低下的原因，常见的是多基因遗传或性染色体异常。在引起智力低下的诸多原因中，遗传性疾病已占40.5%。

5. 遗传病是不育、流产的主要原因之一　据统计，原发性不育约占已婚夫妇的1/10。自然流产占全部妊娠的7%，其中50%是由染色体畸变所引起的。在反复自发性流产、死产和原因不明的新生儿死亡中，双亲之一为平衡易位的风险高达20%。

6. 隐性有害基因对人类健康构成潜在性威胁　目前已知，在正常人群中，平均每人都携带5~6个隐性有害基因。这些有害的致病基因可传给后代，一旦纯合便可发病。对子孙后代，形成了潜在性威胁。

第四节　医学遗传学的研究现状和研究方法

一、医学遗传学的研究现状

当今，医学遗传学主要集中在基因水平的研究。在疾病的诊断方面，采用基因诊断方法，利用重组DNA技术作为工具直接从基因水平检测人类遗传性疾病的基因缺陷，尤其

是1993年获诺贝尔奖的PCR技术(聚合酶链反应)问世以及DNA测序自动化的应用,为遗传病的诊断提供了准确、快速、经济的手段。

在疾病治疗方面,基因治疗是针对遗传病患者有缺陷的基因,通过载体导入正常基因,矫正有缺陷基因,降低突变基因的异常表达,现已应用于临床。

人类基因组计划(human genome project,HGP)是1990年10月1日美国科学家首先启动的一项宏伟计划。按照这个计划的设想,花费15年的时间,政府投资30亿美元,在2005年把人体内3万~4万个基因,约30亿对碱基的排列顺序全部测出来,绘制出人类基因的图谱。2000年6月26日,美国、英国、法国、德国、日本和中国的科学家宣布:“人类基因组框架草图”的绘制工作已全部完成。我国是在1999年9月参加到这项研究计划中的,承担了其中1%的测序工作,即3号染色体3000万个碱基对的测序工作。我国是参加这项研究计划的唯一的发展中国家。

人类基因组计划对于人类基因理论的研究和各种疾病,尤其是遗传病的诊断、治疗具有划时代的意义,它的巨大成就将会对生命及医药等学科带来一场伟大而深刻的变革。

二、医学遗传学的研究方法

在医学遗传学研究中,常采用不同的方法来确定某种疾病是否与遗传有关,常用的方法如下。

1. 系谱分析法　如果怀疑某种病可能是遗传病,根据先证者(一个家系谱中最先被发现的患者)的线索,调查家庭成员发病情况,绘制成系谱图,按照单基因遗传病系谱特点进行分析,可确定其为某一种单基因遗传病,用以开展遗传咨询及产前诊断。

2. 群体筛查法　是研究群体遗传学的一种基本方法。通过群体调查来确定某一种疾病与遗传是否有关。一般选定某一人群,采用一种或几种简便并有一定准确性的方法,对某种遗传病或性状进行普查。

3. 双生子法　双生子法是医学遗传学的重要研究方法。双生子即双胞胎,可分为两种情况:一种为单卵双生,另一种为双卵双生。单卵双生是受精卵在第一次分裂后,每个子细胞各发育成一个胚胎,它们的遗传物质基本相同,表型特征相似,性别相同。双卵双生是指由两个受精卵同时发育形成两个个体,二者的遗传物质不完全相同,故其遗传特性仅与同胞一样,性别可以相同,也可不同。通过比较单卵双生和双卵双生子某一疾病或性状的发生一致性,可以估计该疾病或性状发生中遗传因素所起作用的大小。一般用发病一致率来表示:

发病一致率(%)=同病双生子对数/总双生子(单卵或双卵)对数×100%

4. 种族差异比较　不同种族,其基因库彼此不同。表型也有差异,如肤色、眼睛颜色、血型、组织相容性抗原等。如果某种疾病在不同种族中的发病率、临床表现、发病年龄、合并症等有显著差异,则有可能与遗传有关。

5. 伴随性状研究　在疾病研究中,如果某一种疾病经常伴随另一种已经确定是由遗传决定的性状或疾病同时出现,则表明该病的发生与遗传有关。性状的伴随出现可能是因为基因的连锁或关联。连锁是致病基因与已知性状的基因在同一条染色体上。如椭圆形红细胞增多症常见于Rh阳性血型;关联指致病基因和已知性状的基因非随机地同时

出现，目前机制不明。例如，O型血者，消化性溃疡发病率较其他血型高30%～40%，胃癌多见于A型血个体。

除上述方法外，还有动物模型、疾病组分分析和离体细胞研究等方法。

第五节　医学遗传学发展简史

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊Hippocrates时代之前，当时人们就已经认识到某些疾病可能在家族中传递。大约在1500年之前，犹太教法典就对“易出血者”的某些男性家属免除割礼的规定，说明人们已经认识了血友病的遗传规律。18世纪中期法国的Maupertuis通过研究白化病和多指的遗传现象，提出遗传粒子的看法。1814年Joseph Adems出版了《论临床所见疾病的遗传可能性》一书，是近代有关遗传病最早的系统论述，内容涉及先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的差别、遗传病同发病年龄、环境促发因子、近亲结婚之间的关系等，全面触及了遗传病的一些基本问题。1865年Mendel发表了他的豌豆杂交实验结果，揭示了生物性状的分离和独立分配这两大遗传基本规律，但以后的30多年中，一直未引起人们的注意。直到1900年，才被重新发现，并总结为孟德尔第一定律（分离律）和孟德尔第二定律（自由组合律）。1910年Morgan用果蝇作实验对象，发现了基因连锁和互换规律，被称作遗传学第三定律。这三大定律的发现，奠定了现代遗传学的基础。

1883年，英国科学家Galton对人类的智能遗传进行大量研究后，提出“优生学”这一概念。

1906年数学家Hardy和医生Weinberg通过各自独立的研究提出遗传平衡定律，即Hardy－Weinberg定律，为群体遗传学的建立和发展奠定了基础。

1908年Garrod根据对黑尿酸尿症的研究结果，在一次演讲会上作了题为《先天的代谢缺陷》的报告，暗示孟德尔因子很可能通过影响特定的代谢步骤而决定性状。1941年，Beadle和Tatum通过红色链孢霉的生化遗传学分析，提出了“一个基因一种酶”的概念。1949年，Pauling在研究镰形细胞贫血病时发现电泳慢速的HbS，推论这是分子结构改变造成的，提出分子病的概念。1952年Cori证实糖原累积病I型患者肝细胞中缺乏葡萄糖－6－磷酸脱氢酶，1953年Jervis发现苯丙酮尿症患者缺乏苯丙氨酸羟化酶，这类疾病现称为遗传性代谢缺陷，这些发现使人类生化遗传学得到进一步发展。

1924年Bernstein提出了ABO血型遗传的复等位基因假说，标志着免疫遗传学的诞生。

1952年徐道觉建立了低渗制片技术，标志着人类染色体研究进入了新的阶段。1956年，Leven使用秋水仙碱获得了更多中期分裂相，使得染色体制备技术得到了进一步发展。同年，蒋有兴等人确认了人的体细胞染色体数为46条。1970年，Casperason等应用特殊的处理技术使每条染色体显示出特征性的带型，不仅能够准确辨认每条染色体，而且能够观察到染色体上的细微变化，是细胞遗传学研究的一个重大突破。

1978年，Kan第一次将重组DNA技术应用于遗传病的研究，直接从DNA水平研究遗传性疾病的发病机制，进行遗传病的基因诊断和基因治疗，从而开创了遗传病研究的新里程。DNA聚合酶链反应（PCR）、分子原位杂交和DNA测序等技术的出现和应用，为分子

遗传学研究提供了必要的手段。当今,基因诊断、基因治疗已成为现代医学的热门课题,必将对人类健康和生物医学的发展产生重大影响。

1990年,美国正式启动人类基因组计划,在15年内(1990~2005年)完成人类全部24条染色体序列分析。随后,英、法、德、意、日及中国等国家相继开展了人类基因组计划研究。在短短几年中,人类基因组计划取得了重大进展,目前,已转向功能基因组研究。通过基因组多样性、基因组的表达及调控、基因组与环境、模式生物基因组等研究,将对医学、生物学、工业、农业等各个领域产生巨大的影响,为21世纪生命科学的发展和繁荣奠定基础。

【思考题】

1. 简述遗传病对人类的危害。
2. 简述遗传病与家族性疾病及先天性疾病的区别。

(李　弋)

第二章

遗传的细胞学基础

细胞是生物体形态结构和生命活动的基本单位。生物体的遗传、变异的基本规律及其机制与细胞的结构、功能、细胞分裂都有密切的关系。除病毒外，所有生物体都是由细胞构成的，虽然组成不同组织和器官的细胞大小、形态和功能不同，但细胞的基本结构是相似的。真核细胞由细胞膜、细胞质和细胞核构成（图2－1）。

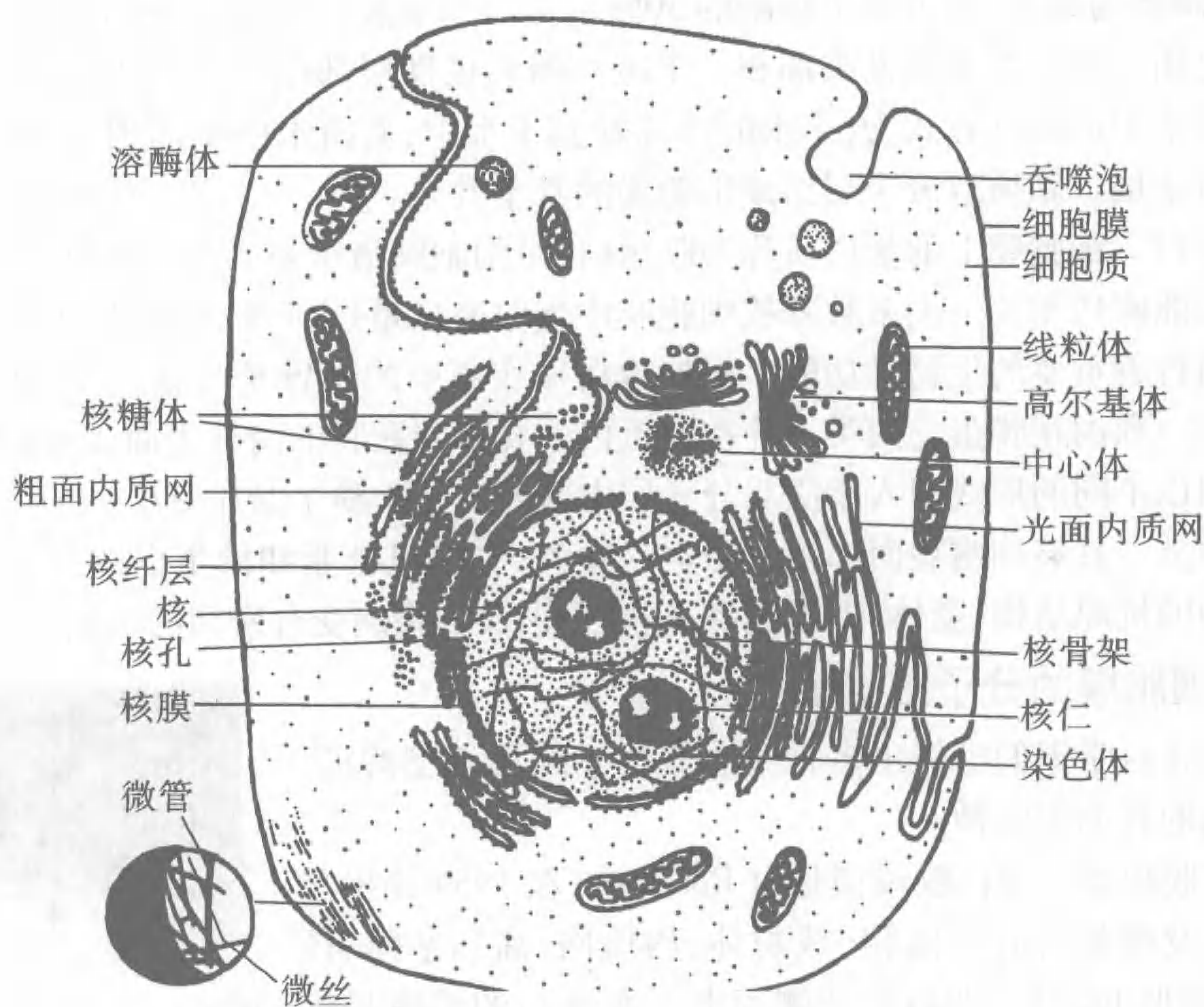


图2－1　动物细胞结构模式图

第一节　细胞的结构

一、细胞膜

细胞膜又称质膜，是指围绕在细胞最外层，是由脂质和蛋白质组成的生物膜。

细胞膜不仅是细胞结构上的边界，使细胞具有一个相对稳定的内部环境，同时在细胞与环境之间进行物质、能量的交换，以及信息传递过程中也起着决定性的作用。

(一)膜的化学组成

各种细胞的细胞膜和细胞内膜的化学成分，主要有脂类、蛋白质、糖类、水、无机盐和金属离子等，其中以脂类和蛋白质为主。脂类约占膜总含量的30%～80%，蛋白质占20%～70%，糖类占2%～10%。膜上的水约有20%呈结合状态，其余则为自由水。膜上金属离子和一些膜蛋白功能相关。

1. 膜脂　构成膜的脂类统称为膜脂。真核细胞中主要有三种膜脂：磷脂、胆固醇和糖脂，其中以磷脂为最多，约占整个膜脂的50%以上。构成膜的脂类分子均为双亲性分子，即它们都是由一个亲水的极性头部和一个疏水的非极性尾部组成。这样的分子特点，决定了它们在水中的排列方式为，亲水的头部暴露于水中，而疏水的尾部则埋藏在里边，形成脂质双分子层。脂质双分子层组成细胞膜的基本骨架。

2. 膜蛋白　细胞膜上的蛋白质称为膜蛋白，是细胞膜最重要的组成成分，其含量和种类与膜的功能密切相关。大多数真核细胞膜中蛋白质含量约50%，它们作为酶、受体、载体和泵等执行着重要的生物学功能。根据蛋白质在膜中的位置及与脂类分离的难易，分为外在膜蛋白和内在膜蛋白两类。外在膜蛋白主要附着在膜的内外表面，以内表面为主；内在膜蛋白以不同的形式嵌入脂质双分子层内部或贯穿于整个脂质双层。

3. 膜糖类　真核细胞表面都含有一定的糖类，主要以糖脂和糖蛋白的形式存在。膜糖类与细胞的抗原结构、受体、细胞免疫、细胞识别及细胞癌变有密切的关系。

(二)细胞膜的分子结构模型

迄今为止科学家们已提出多种细胞膜分子结构模型假说，被广泛采纳的有如下四种：

1. 单位膜模型　单位膜模型是由Robertson在1959提出来的。细胞膜及细胞内的其他膜(线粒体、内质网、高尔基体、核膜等)都有相似的结构，即内外两侧为电子密度高的暗线是蛋白质分子，中间为电子密度低的明线是脂质双分子层，这种“两暗夹一明”的结构称为单位膜(图2-2)。



图2-2　单位膜示意

2. 液态镶嵌模型　液态镶嵌模型是1972年由美国的Singer和Nicolson在单位膜的基础上提出的。其主要观点是，细胞膜的脂质分子亲水的头部位于细胞内外表面，疏水的尾部位于细胞膜中央构成基本骨架，脂质分子具有侧向流动性，脂肪酸

链越短，不饱和程度越高，膜质的流动性越大。蛋白质分子附着或以不同的深度嵌入磷脂双分子层中。附着的蛋白称为外在蛋白，嵌入的蛋白称为内在蛋白。膜蛋白运动的方式有旋转运动和侧向运动两种。由上可以看出，膜的结构不是静止的，而是动态的(图2-3)。

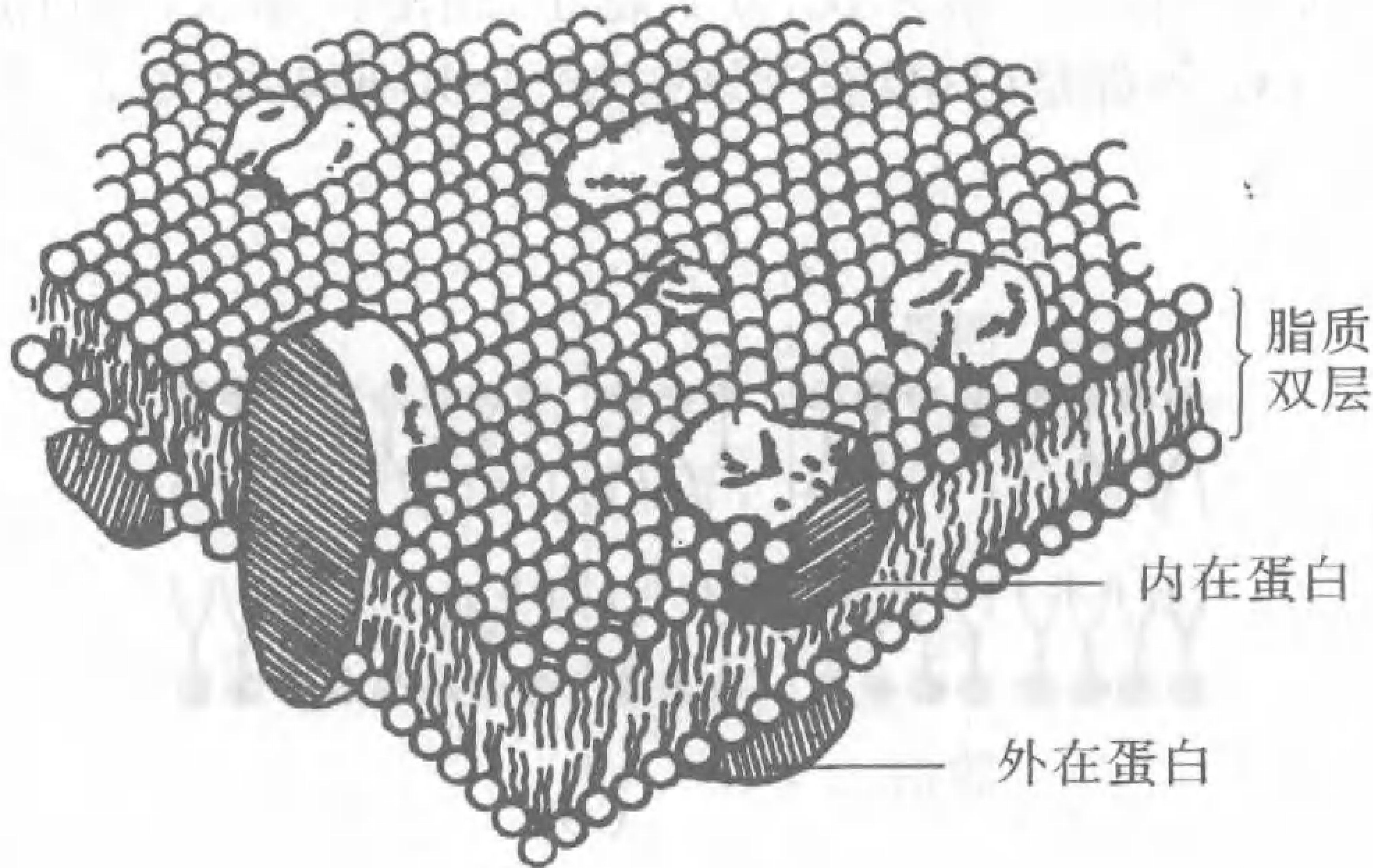


图2-3　液态镶嵌模型

3.晶格镶嵌模型和板块镶嵌模型　晶格镶嵌模型和板块镶嵌是液态镶嵌模型的补充。晶格镶嵌模型强调膜脂质处于无序(液态)和有序(晶态)之间的动态转变，膜蛋白对脂质分子的活动具有控制作用；板块镶嵌模型则强调生物膜是由流动程度不同的板块镶嵌而成(图2-4)。

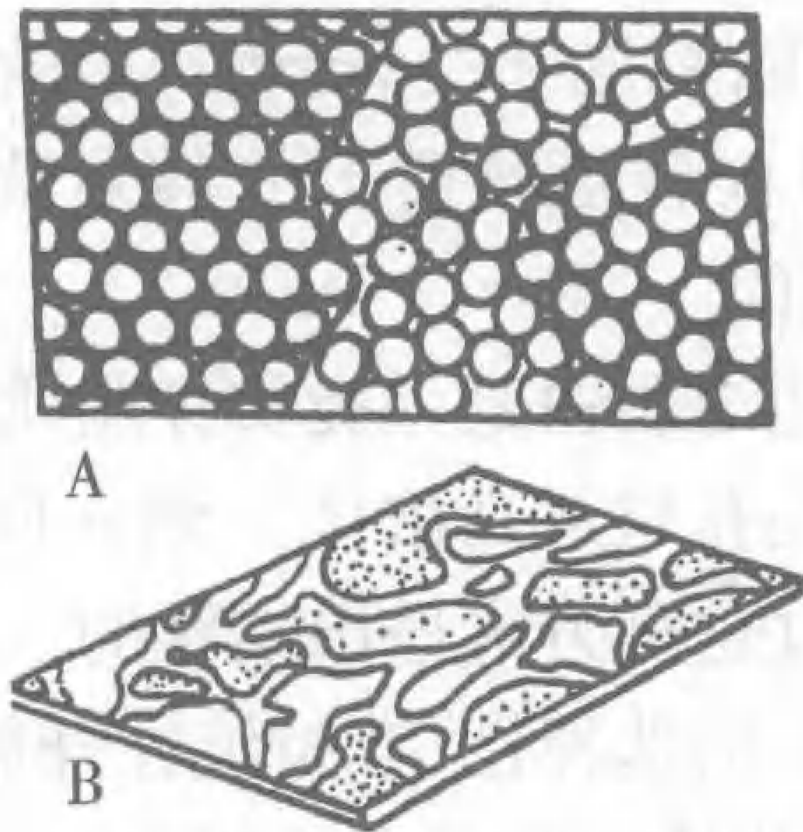


图2-4　晶格镶嵌模型(A)和板块镶嵌模型(B)

从以上几种细胞膜结构模型看，它们互相补充，逐渐发展。但由于细胞膜的结构和功能比较复杂，所以目前有许多问题仍不清楚。

(三)细胞膜的物质交换功能

细胞膜是物质进出细胞的门户，它具有选择通透性，既能保障细胞对营养物质的摄取、代谢废物的排出又能对细胞内离子浓度进行调节。物质通过细胞膜的转运主要有三种方式：被动运输、主动运输和胞吞与胞吐作用。

1.被动运输　被动运输是物质顺浓度梯度，由高浓度一侧经细胞膜转运到低浓度一

侧的运输方式,它不需消耗细胞代谢的能量,其动力来自于物质的浓度梯度。被动运输包括以下几种形式:

(1)单纯扩散　单纯扩散是指一些脂溶性的小分子物质能顺浓度梯度自由穿越脂质双层,既不消耗能量又不需膜蛋白帮助的运输方式。单纯扩散的速率取决于通透物质的分子大小及对脂类的可溶性。一般来说,分子越小,脂溶性越大,通过脂质双分子层的速率越快。人体内 O_2、CO_2等都是以单纯扩散的方式进出细胞的(图 2-5)。

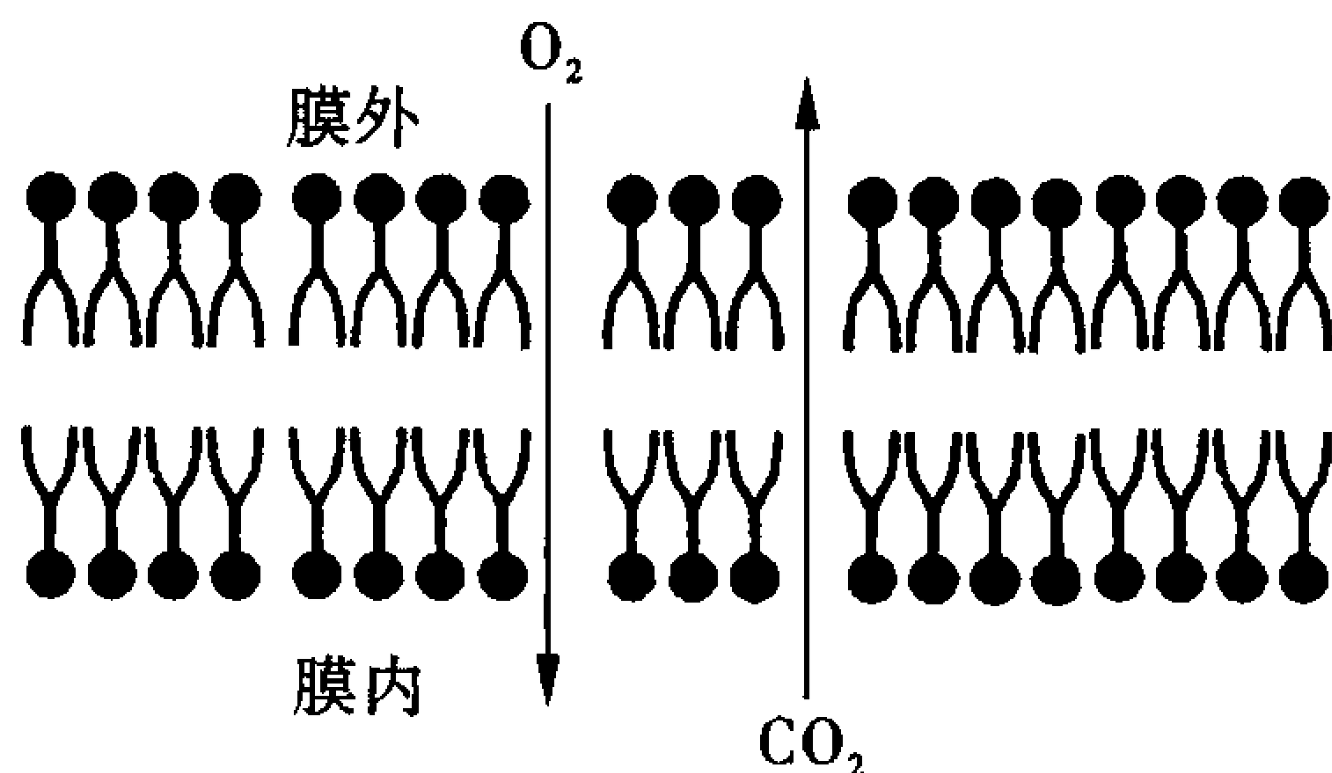


图 2-5　单纯扩散意图

(2)易化扩散　易化扩散是指一些水性物质在跨膜蛋白的“帮助”下,顺浓度梯度进行扩散的运输方式。根据参与运输的跨膜蛋白的不同,易化扩散又分为载体蛋白介导的易化扩散和通道蛋白介导的易化扩散两种方式。载体蛋白介导的易化扩散,其载体蛋白是一类能与特定分子相结合的蛋白质,当它与被转运的物质相结合时,构象发生变化,将被转运物质从细胞的一侧转运到另一侧。载体蛋白介导的易化扩散特点是:有高度的特异性,某种载体只转运相应的物质;有饱和性,转运物质的速度有一定的限度;有竞争抑制性,若两种物质的结构很相似,则 A 转运物质多 B 转运物质就少(图 2-6)。葡萄糖、氨基酸就是依靠这种方式进出细胞的。

通道蛋白介导的易化扩散:通道蛋白是一类贯穿脂质双层的、中央带有亲水性孔道的膜蛋白。当孔道开放时,物质可经孔道从高浓度一侧向低浓度一侧扩散。各种带电荷离子如 Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-就是通过这种方式进出细胞的。这种物质运输方式具有速度快、无饱和性、对离子的通透具有一定的选择性、非持续性开放等特性。

2. 主动运输　主动运输是指物质在膜蛋白作用下逆浓度梯度和电位梯度跨膜转运的过程。这是一种消耗细胞代谢能量的转运方式,所需能量来自 ATP 的水解。最常见的主动运输有钠钾泵、钙泵等(图 2-7)。

(1)钠钾泵(Na^+-K^+泵)　细胞内外 Na^+、K^+的转运是由细胞膜上的 Na^+-K^+泵来转运的。Na^+-K^+泵实质上就是细胞膜上的一种酶,称 Na^+-K^+-ATP 酶,这种酶可使 ATP 水解成 ADP 和磷酸,并释放出能量,以运输 Na^+、K^+。Na^+-K^+-ATP 酶活性的维持,须依赖 Na^+、K^+的存在。

Na^+-K^+泵的作用:第一,维持细胞膜内外 Na^+、K^+的浓度梯度;第二,维持膜电位;第三,控制细胞的体积,并为细胞主动转运葡萄糖和氨基酸创造条件。

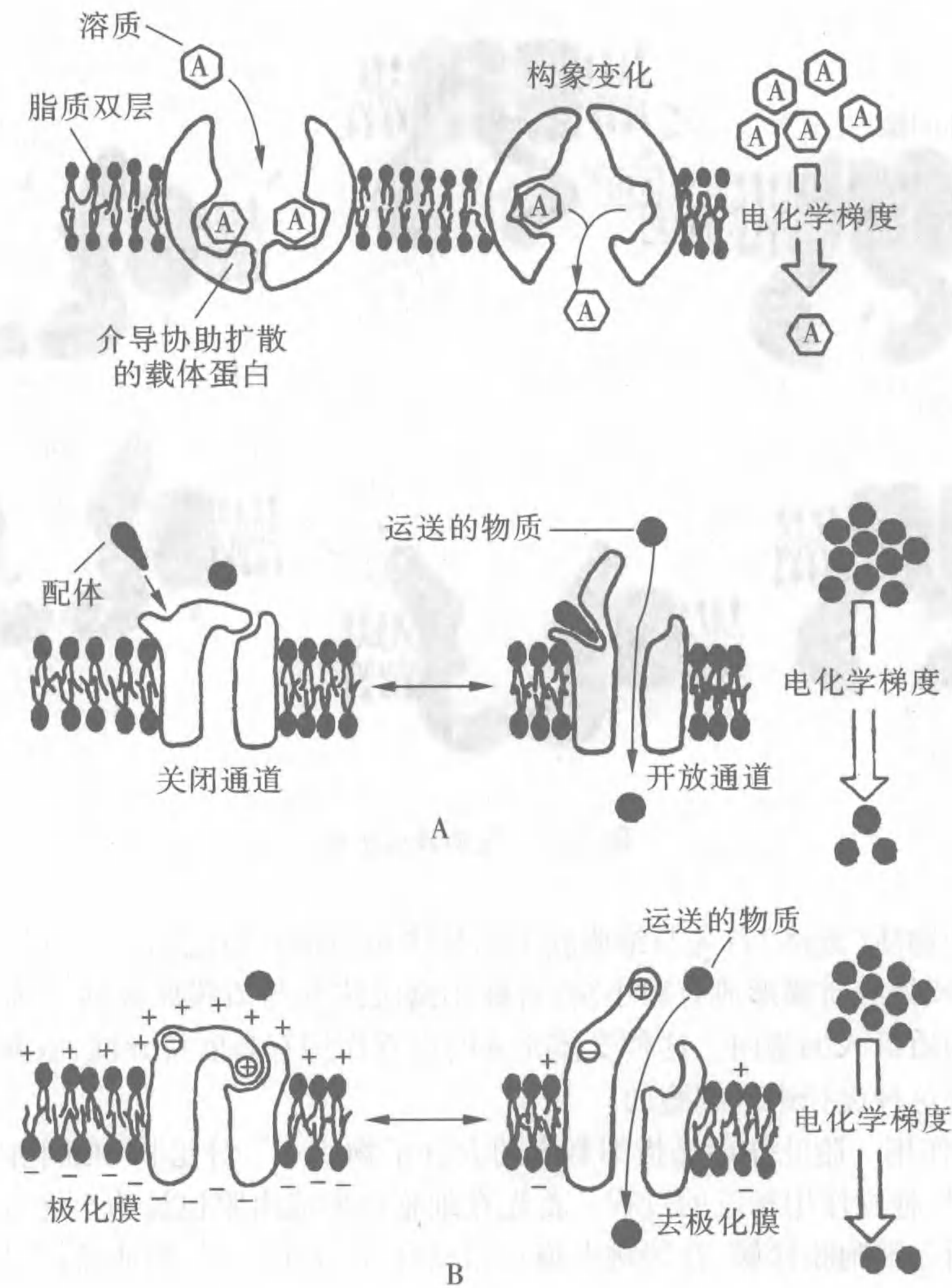


图 2-6　易化扩散示意

(2)钙泵(Ca^{2+}泵)　也称 Ca^{2+}-ATP 酶。它与 Na^{+}-K^{+}泵相同,也是一种跨膜蛋白,广泛分布在细胞膜、肌浆网或内质网膜上。一般真核细胞的细胞质内 Ca^{2+}浓度极低,细胞外的 Ca^{2+}浓度高。细胞内外 Ca^{2+}浓度梯度是由细胞膜上的 Ca^{2+}泵来维持的,Ca^{2+}泵主动将 Ca^{2+}泵出细胞外。

3. 胞吞作用与胞吐作用　细胞通过胞吞作用和胞吐作用完成大分子和颗粒物质的跨膜运输,如蛋白质、多核苷酸、多糖等。这种形式的运输过程也需要消耗能量,属于主动运输,常常可同时转运一种或一种以上数量不等的大分子和颗粒性物质。

(1)胞饮作用与吞噬作用　胞吞作用是通过细胞膜内陷形成囊泡,将外界物质裹进并转入细胞的过程。胞吞作用又可分为两种类型:胞吞物若为溶液,形成的囊泡较小,称为胞饮作用。若胞吞物为大颗粒性物质(如微生物和细胞碎片),形成的囊泡较大,则称吞噬作用。

(2)受体介导的内吞作用　指细胞摄入特定的细胞外蛋白或其他化合物的过程。被

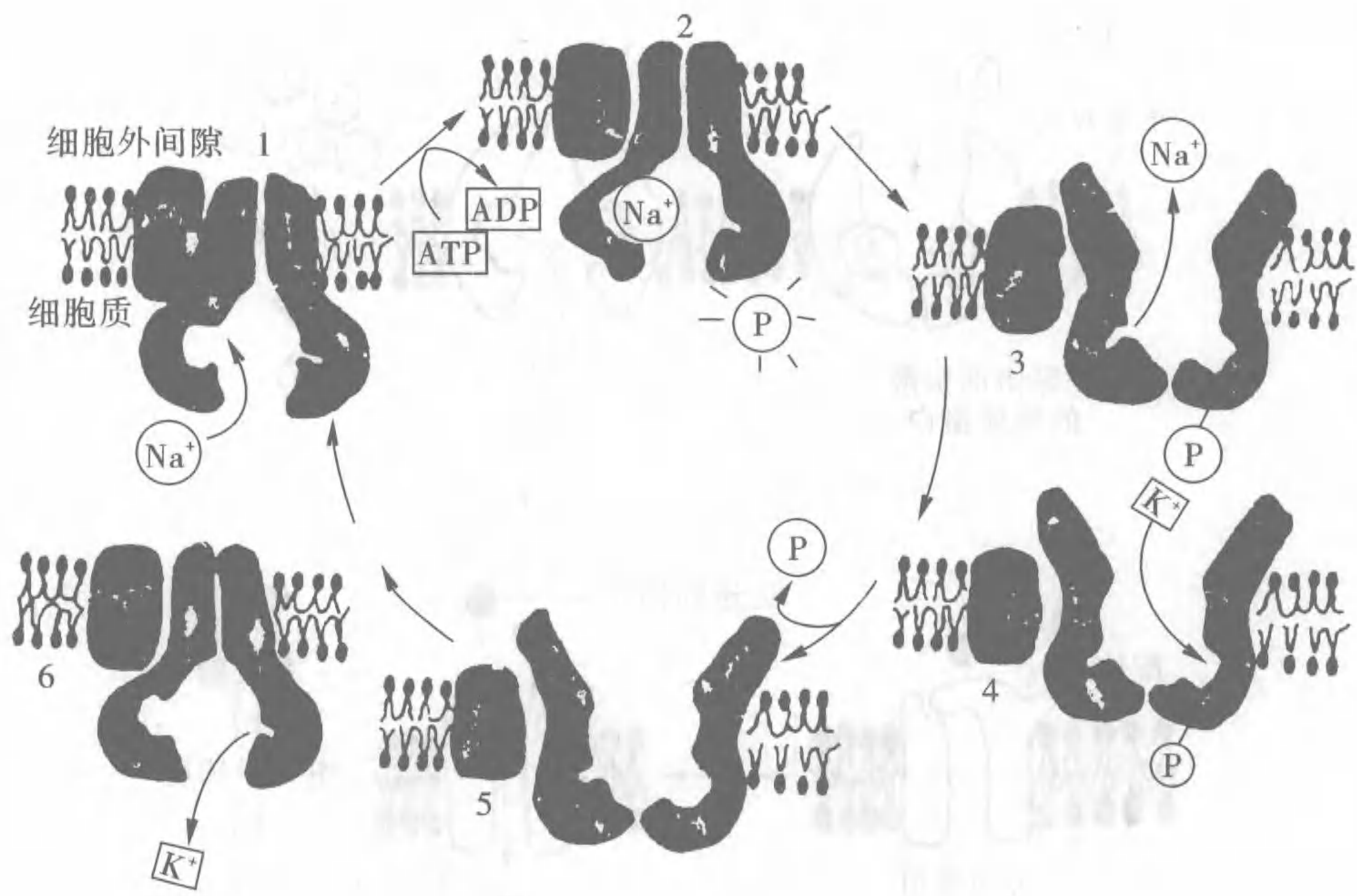


图2-7 主动转运示意

摄入的大分子物质(配体)首先与细胞膜上的受体相识别并与之结合,形成受体-大分子复合物,然后该处的质膜形成有被小窝,有被小窝沉陷并与质膜脱离转变为有被小泡,从而将细胞外物质摄入细胞内。这种受体介导的内吞作用有高度特异性,激素、低密度脂蛋白等都是通过这种途径进入细胞的。

(3)胞吐作用 胞吐作用是指细胞内的大分子物质——分泌物和细胞内代谢产物的排出,是一种与胞吞作用相反的过程。首先在细胞内形成由膜包被的小泡,逐渐移动到细胞膜的内表面与细胞膜接触,在接触点膜互相融合,产生通道,使物质排出(图2-8)。

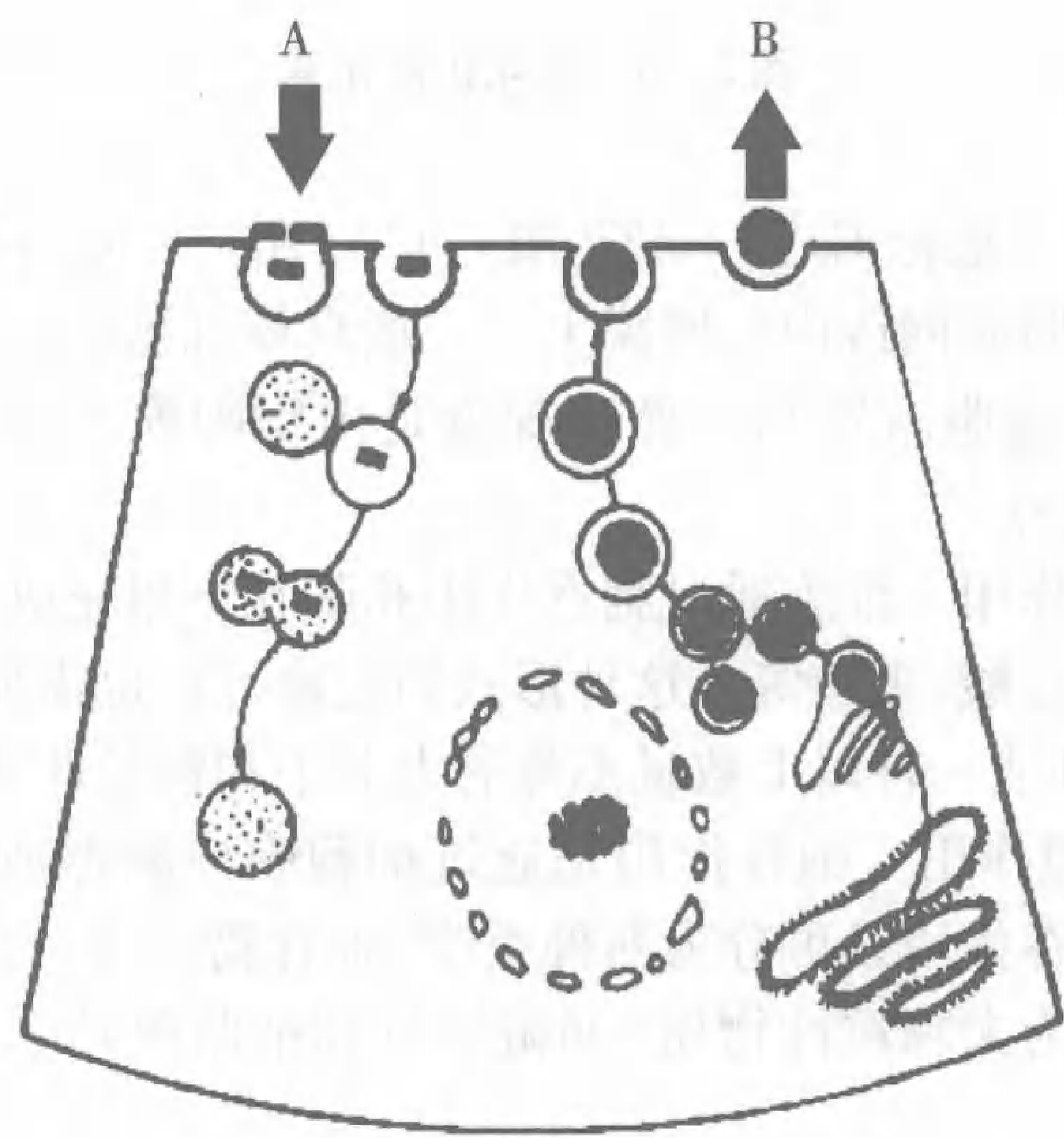


图2-8 胞吞(A)、胞吐(B)示意

（四）细胞膜的信息传递功能

受体：是指镶嵌在细胞膜上，或细胞内的特异性蛋白质分子，它能选择性地和周围环境中活性物质相结合，产生相应的信号，引起细胞内一系列生理、生化反应，最终表现为某种生物学效应。

配体：凡能与受体特异性结合并产生效应的物质，统称为配体或化学信号，如激素、药物、抗原和神经递质等。

二、细胞质和细胞器

在光镜下，真核生物的细胞质是指细胞膜以内，细胞核外的所有部分，由细胞器和细胞质基质构成。细胞器指具有一定化学组成和形态并表现某些特殊功能的结构，如内质网、高尔基体、线粒体、溶酶体、过氧化物酶体和微体等膜性细胞器，以及核糖体、微丝、微管、中间纤维等非膜性细胞器。除去这些有形成分以外的可溶性成分，就称为细胞质基质。

（一）内质网

内质网是真核细胞重要的细胞器。它是分布在细胞质基质内的由膜围成的管状、泡状和扁平囊等，它们互相沟通成网状结构。体积约占细胞总体积的 10% 以上。在不同类型的细胞中，内质网的数量、类型与形态差异很大。同一细胞在不同发育阶段和不同的生理状态下，内质网的结构与功能也发生明显变化。内质网的存在，大大增加了细胞内膜的表面积，为多种酶提供了大面积的结合位点。同时内质网形成的完整封闭体系，将内质网上合成的物质与细胞质基质中合成的物质分隔开来，更有利于它们的加工和运输。

细胞质中的内质网可分为两种类型，即粗面内质网和滑面内质网。粗面内质网表面附着有许多颗粒状核糖体，滑面内质网表面光滑，无核糖体附着。一般来说，细胞内如有丰富的粗面内质网，则仅有少量的滑面内质网，反之亦然。但在肝细胞中两类内质网都很丰富。

粗面内质网又称颗粒内质网：呈囊状或扁平囊状，排列较整齐。膜表面附着颗粒状核糖体，表面粗糙。核糖体只附着在膜的胞质面，而膜的腔面没有。粗面内质网是内质网和核糖体共同形成的复杂结构，主要功能是合成分泌蛋白、溶酶体酶和各种膜蛋白。因此在分泌细胞和分泌抗体的浆细胞中，粗面内质网非常发达，而在一些未分化的细胞与肿瘤细胞中则较少。粗面内质网的分布情况及发达程度可作为判断细胞功能状态和分化程度的一个指标。

滑面内质网：呈管泡样的网状结构，表面没有核糖体附着，因无颗粒而光滑。滑面内质网是一种多功能结构，在一些特化的细胞中含量比较丰富，如肝细胞中发达的滑面内质网与对有害代谢产物的解毒作用有关；肌细胞中的滑面内质网又称肌浆网，是储存 Ca^{2+} 的场所，可以通过释放和回收 Ca^{2+} 调节肌肉的收缩；而在一些脂质代谢的细胞中，滑面内质网是脂质合成的场所（图 2－9）。

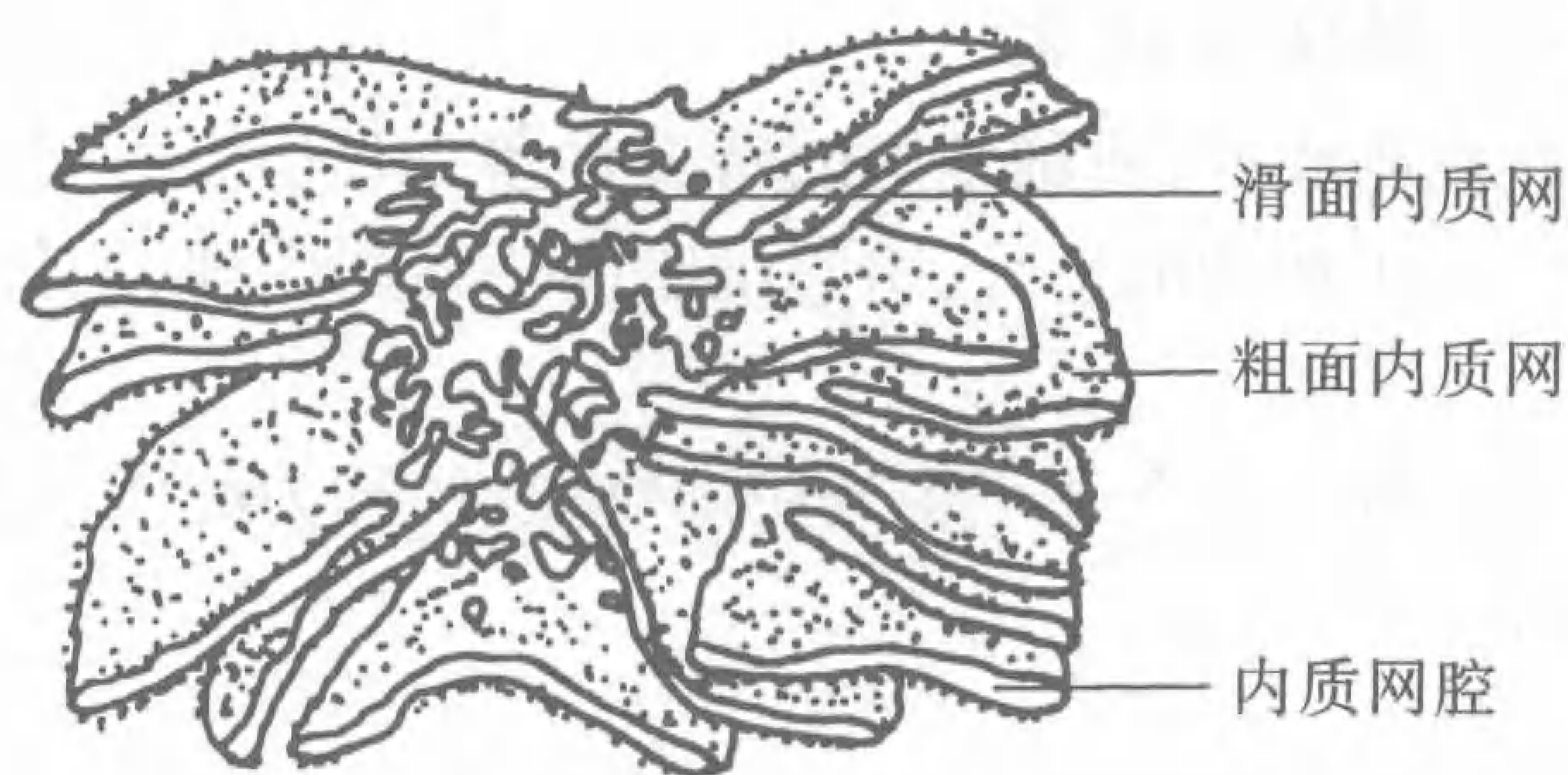


图 2－9 内质网示意

(二)高尔基体

高尔基体是普遍地存在于真核细胞内的一种细胞器。1898 年,意大利医生 Camillo Golgi 用镀银法首次在猫头鹰的神经细胞内观察到一种细胞器,并以发现者的名字命名。

高尔基体是扁平囊泡组成的膜性网状系统,在结构和功能上表现出明显的极性。高尔基体由相互联系的如下三部分组成。

1. 形成面　靠近细胞中心或内质网,中间多孔而呈连续分支状的管网结构,并分散有许多由粗面内质网芽生的小泡。形成面接受来自内质网新合成的物质并将其分类后大部分转入高尔基体中间膜囊,小部分蛋白质与脂质再返回内质网。

2. 中间膜囊　由扁平膜囊与管道组成,形成不同间隔,但功能上是连续完整的膜囊体系。其主要功能是进行蛋白质的加工、合成糖脂及多糖。扁平膜囊特殊的形态使其具有很大的膜表面,从而大大增加了进行糖的合成与加工的有效面积。

3. 成熟面　远离细胞中心或靠近细胞膜,形态呈管网状,并有分泌泡与之相连。其主要功能是参与蛋白质的分类与包装,并将这些蛋白质以分泌泡形式从高尔基体中输出(图2－10)。

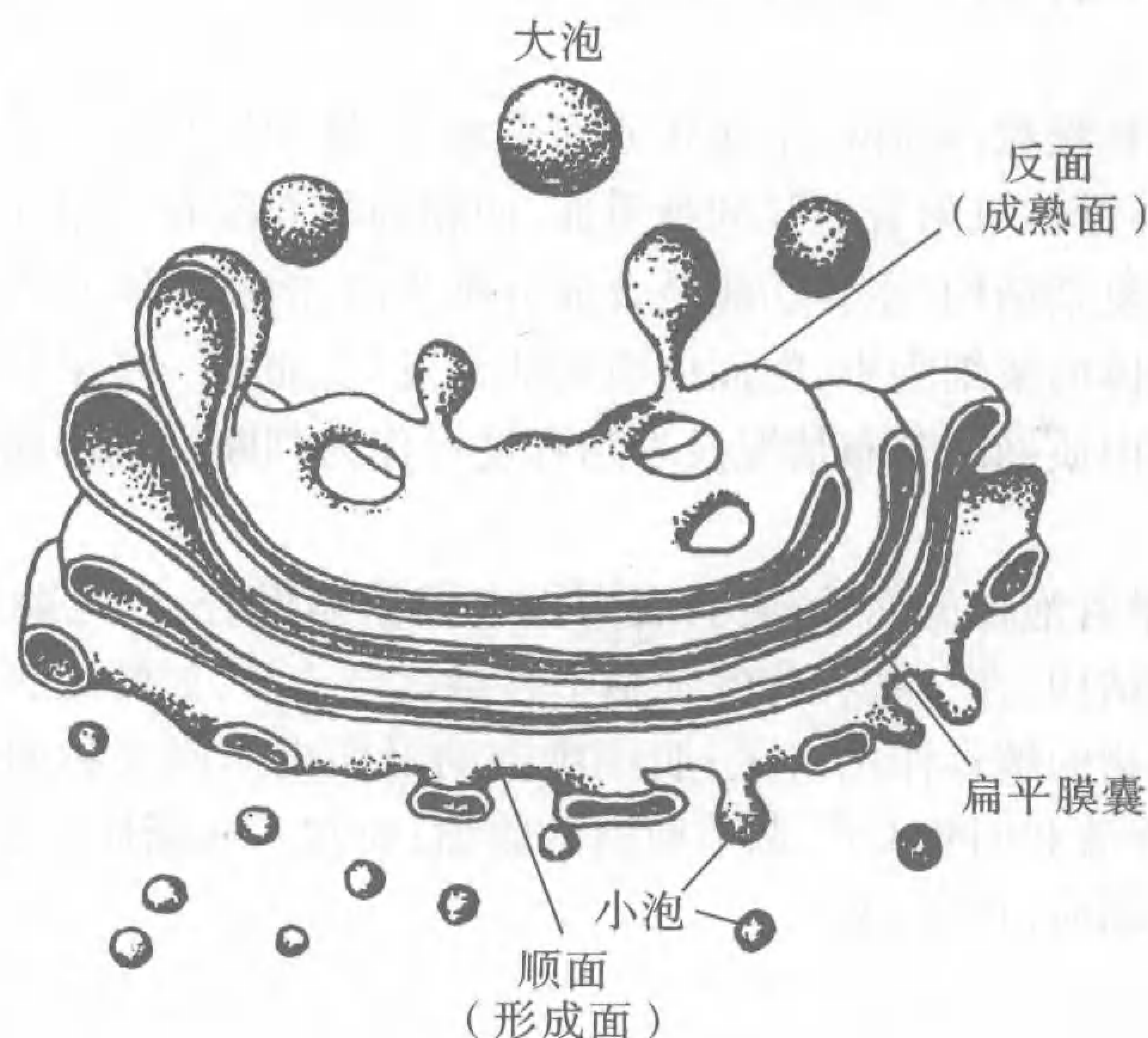


图 2－10 高尔基体

由上述可知高尔基体的主要功能是将内质网合成并转运来的分泌蛋白质和脂类进行加工、浓缩、分选后运送到细胞外或细胞内特定的部位。它相当于工厂的“加工、包装车间”。高尔基体是一种动态结构，三个组成部分不断形成、不断更新。

(三)溶酶体

溶酶体是细胞内由一层单位膜包被形成的细胞器，在光镜下为颗粒状，电镜下为球状，大小为25～800 nm，它含有多种水解酶，对外源性有害物质及内源性衰老受损的细胞器等均具有消化作用。

1. 溶酶体的形态及分类　一般可将溶酶体分为初级溶酶体、次级溶酶体和残余小体。

(1) 初级溶酶体　也称原生溶酶体，呈球形，直径约200～500 nm，不含底物只含有水解酶，是尚未参加消化活动的溶酶体。

(2) 次级溶酶体　也称为次生溶酶体，是初级溶酶体与细胞内的自噬泡或异噬泡融合形成的复合体，分别称之为自噬溶酶体和异噬溶酶体，二者都是进行消化作用的溶酶体，其中含有水解酶、底物和消化产物。一般情况下，在细胞中见到的溶酶体多属此类。其形态不规则，直径可达几个微米(图2－11)。

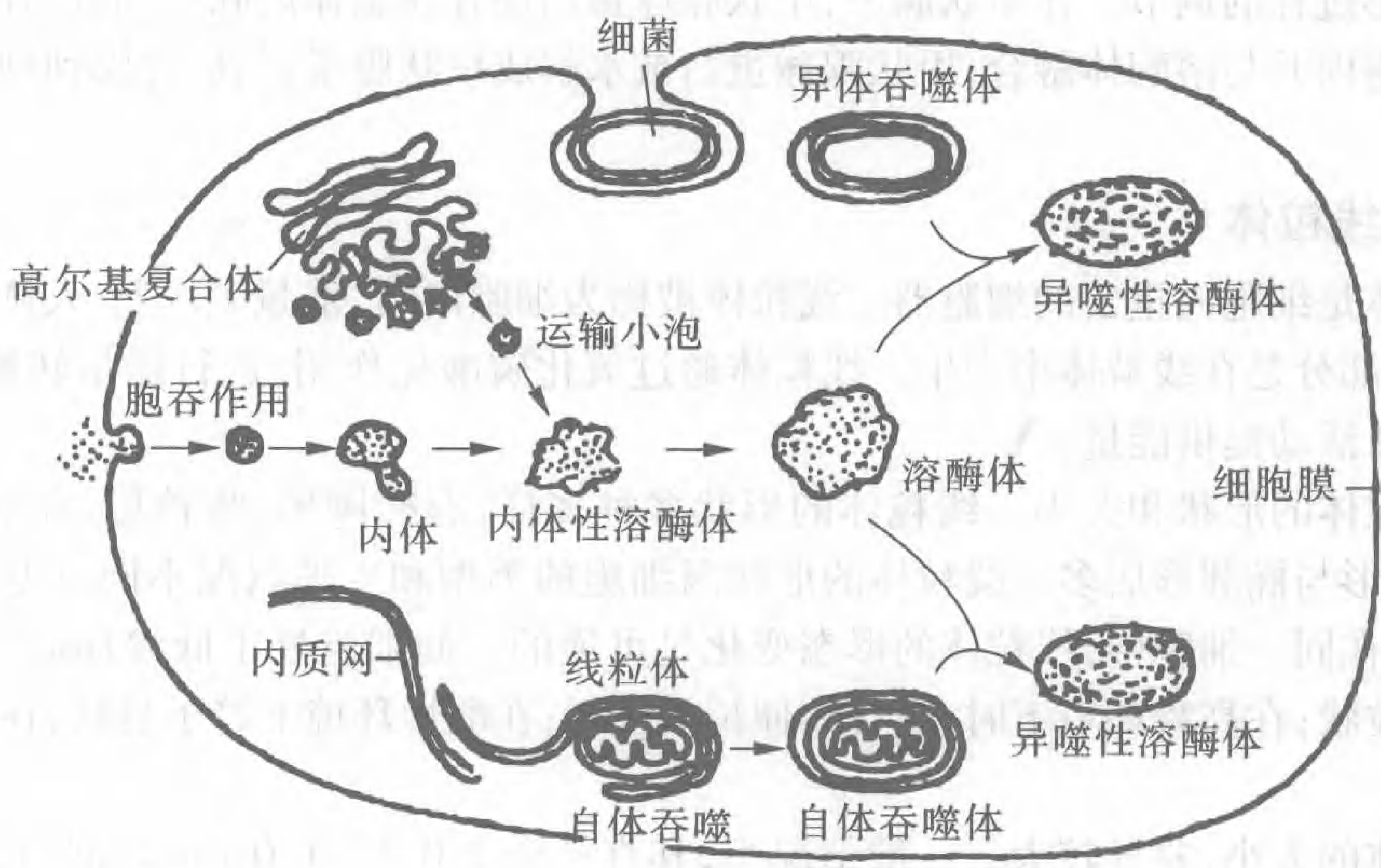


图2－11　自噬性溶酶体和异噬性溶酶体的形成过程示意

(3) 残余小体　次级溶酶体到达其功能的末期阶段时，由于水解酶活性下降或消失，还有一些未被消化和分解的物质被保留在溶酶体中，形成残余物。这种溶酶体称为残余小体或后溶酶体。残余小体常可通过类似于胞吐的方式将其残余物排出胞外，但是某些细胞(如神经细胞、心肌细胞、肝细胞)的残余体不被释放，仍蓄积于细胞质中，形成脂褐素或老年性色素等。

2. 溶酶体的功能

(1)对细胞内物质的消化　溶酶体能消化分解经胞吞作用摄入细胞内的各种物质和细胞内损伤或衰亡的各种细胞器，摄入的外源物质主要包括经吞噬作用摄入的细菌、异物和红细胞等，以及经胞饮作用摄入的可溶性物质。这些大分子物质在吞噬性溶酶体内各

种水解酶的作用下,可被分解为简单的可溶性小分子物质,如蛋白质能被分解为氨基酸,碳水化合物分解为寡糖或单糖,脂肪分解为甘油和脂肪酸等。小分子物质能透过溶酶体膜进入细胞质基质,重新参与细胞的物质代谢。未被完全消化的物质残留下来,形成残余小体。由此可见,溶酶体通过消化作用不仅可以消除细胞内衰老和病变的细胞器、促进细胞成分的更新,而且还具有防御功能。

(2)对细胞外物质的消化 通常溶酶体只在细胞内发挥作用,但在某些特殊的细胞,溶酶体还可以通过胞吐作用释放到胞外,消化分解细胞外物质。精子头部顶端的顶体是一个特化的溶酶体,它与精子的细胞膜互相融合并将水解酶释放出来,消化围绕卵细胞的放射冠,便于精子的核进入卵细胞,达到受精的目的。

(3)自溶作用与器官的退化 两栖类蝌蚪变态时,尾部吸收与溶酶体的自溶作用有关。处于变态过程中的蝌蚪尾部细胞含有丰富的溶酶体,发生自溶时,溶酶体破裂,其中的水解酶能引起细胞自溶、死亡,以至尾部消失。哺乳类动物子宫内膜的周期性萎缩也是溶酶体自溶作用的结果。

(4)溶酶体与激素分泌的调节 在分泌细胞中,溶酶体常常含有摄入的分泌颗粒,可能参与分泌过程的调节。在甲状腺中,甲状腺球蛋白储存在腺体内腔中,通过吞噬作用进入分泌细胞内并与溶酶体融合,甲状腺球蛋白被水解成甲状腺素,然后分泌到细胞外的毛细血管中。

(四)线粒体

线粒体是细胞内重要的细胞器。线粒体被称为细胞内的“能量工厂”,人体细胞合成的 ATP,大部分是在线粒体中产生。线粒体通过氧化磷酸化作用,进行能量转换,为细胞的各种生命活动提供能量。

1. 线粒体的形状和大小 线粒体的形状多种多样,有椭圆形、哑铃形、环形、圆柱形等,但以圆形与椭圆形居多。线粒体的形状因细胞的类型和生理状况不同有差异。在一定条件下,在同一细胞中,线粒体的形态变化是可逆的。如细胞处于低渗环境下,线粒体膨胀呈颗粒状;在高渗环境下时,线粒体伸长呈线状;在酸性环境下趋于囊状,在碱性环境下呈粒状。

线粒体的大小,差异较大。一般情况下,其直径介于 0.5 ~ 1.0 μm 之间,长为 1.5 ~ 3.0 μm。在某些细胞中,有时会出现巨大线粒体,如人的成纤维细胞中,线粒体长达 40 μm。

线粒体的数量,在不同细胞中差异很大,多则可达数千,甚至几十万个;少则仅几十个。就总体而言,在生理活动旺盛的细胞中,线粒体数目较多;反之较少。

线粒体在细胞中的分布,因细胞形态的不同而有别。在柱状上皮细胞,常集中于两极;在球形细胞中,往往呈放射状排列。同时,线粒体还可随细胞生理活动的变化而在细胞质中进行定向的聚集、分散移动。

2. 线粒体的亚微结构 在电镜下观察到线粒体是由两层单位膜套叠而成的封闭的囊状结构,主要由外膜、内膜、膜间隙及基质四部分组成(图 2 - 12)。

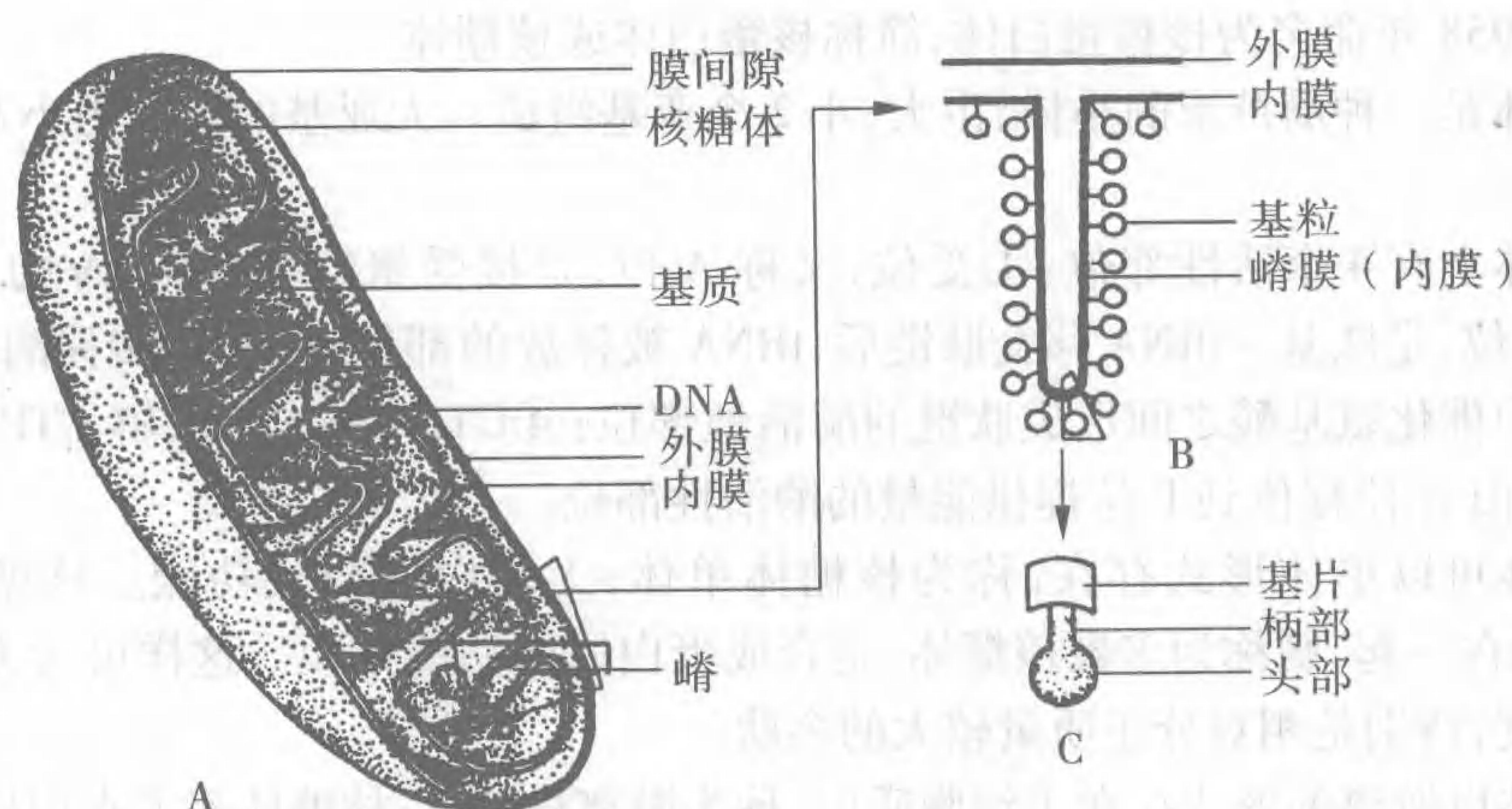


图 2－12 线粒体结构示意

（1）外膜 外膜是线粒体最外面的一层单位膜，平整，光滑，厚约 6 nm。上有排列整齐的圆柱体，圆柱体中央有小孔，孔径 2～3 nm。这种结构可使小分子物质通过。

（2）内膜 内膜位于线粒体外膜内侧，也具有单位膜的结构，其厚度约 6 nm；具有很低的物质通透性，能严格控制分子和离子的透过。一般来说，大的分子和离子必需借助于载体或通透酶系统的协助，才能进行跨膜运输。内膜常向线粒体腔内突出折叠，形成许多嵴。嵴的形成扩大了内膜的表面积。嵴的数目、形状和排列方式因不同的细胞类型而有很大变异。线粒体内膜和嵴的基质面上有许多排列规则的带柄的球状小体，称为基粒。基粒由头部和基部组成。头部为球形，伸向线粒体基质，基部嵌入线粒体内膜。

（3）膜间隙 膜间隙是内外膜之间封闭的腔隙，它延伸到嵴的内部。腔隙宽约 6～8 nm，其中充满无定形液体，内含许多可溶性酶、底物和辅助因子。

（4）基质 线粒体内膜的内侧，即内膜所包围的嵴外空间其腔内充满可溶性蛋白质性质的胶状物质即为基质。线粒体中的多种酶都存在于基质中 。此外，基质中还有与线粒体基因组表达和蛋白质合成有关的成分。

3. 线粒体的化学组成 线粒体的化学成分主要是蛋白质，其次是脂类。蛋白质含量占线粒体干重的 65%～70%，脂类占 25%～30%。线粒体蛋白质可分为可溶性和不溶性两种，可溶性蛋白质多数是基质中的酶和一定数量的外周膜蛋白；不溶性的蛋白一般是构成膜的必要组成部分，除蛋白质和脂类外，线粒体还含有许多辅酶，维生素、金属离子和 DNA、RNA、核糖体等。基质中含量最多的是水，水既是酶促反应的溶剂，又是物理介质，代谢产物通过介质在线粒体各酶系之间扩散、转移。

4. 线粒体的功能 线粒体是糖、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所。糖和脂肪等营养物质在细胞质中经过酵解作用产生脂肪酸和丙酮酸，这些物质进入到线粒体基质中，释放能量合成 ATP 储存在体内。

（五）核糖体

核糖体是合成蛋白质的细胞器，存在于所有活细胞中。1953 年，Robinsin 和 Brown 用电镜观察植物细胞时发现了这种颗粒结构。1955 年 Palade 在动物细胞中也观察到类似

的结构。1958 年命名为核糖蛋白体，简称核蛋白体或核糖体。

核糖体是一种葫芦形的小体，由大、小 2 个亚基组成。大亚基的体积为小亚基的 2 倍（图 2－13）。

核糖体上有 4 个活性部位：①受位，又称 A 位，是接受氨酰基－tRNA 的部位；②供位，又称 P 位，是肽基－tRNA 移交肽链后，tRNA 被释放的部位；③肽基转移酶位，是肽链合成过程中催化氨基酸之间形成肽键的酶活性部位；④GTP 酶位，可水解 GTP，为催化肽基－tRNA 由 A 位移位到 P 位提供能量的酶活性部位。

核糖体可以单体形式存在，称为核糖体单体，无蛋白质合成功能。核糖体单体由 mRNA串联在一起，则称为多聚核糖体，是合成蛋白质的功能单位。这样可大大提高多肽合成的速度，特别是相对分子质量较大的多肽。

核糖体以游离的形式存在于细胞质中，称为游离核糖体；核糖体附着在内质网膜表面的，称为附着核糖体。一般认为，游离核糖体和附着核糖体所合成的蛋白质种类不同。游离核糖体主要合成细胞内的某些蛋白。而附着核糖体主要合成细胞的分泌蛋白和膜蛋白。

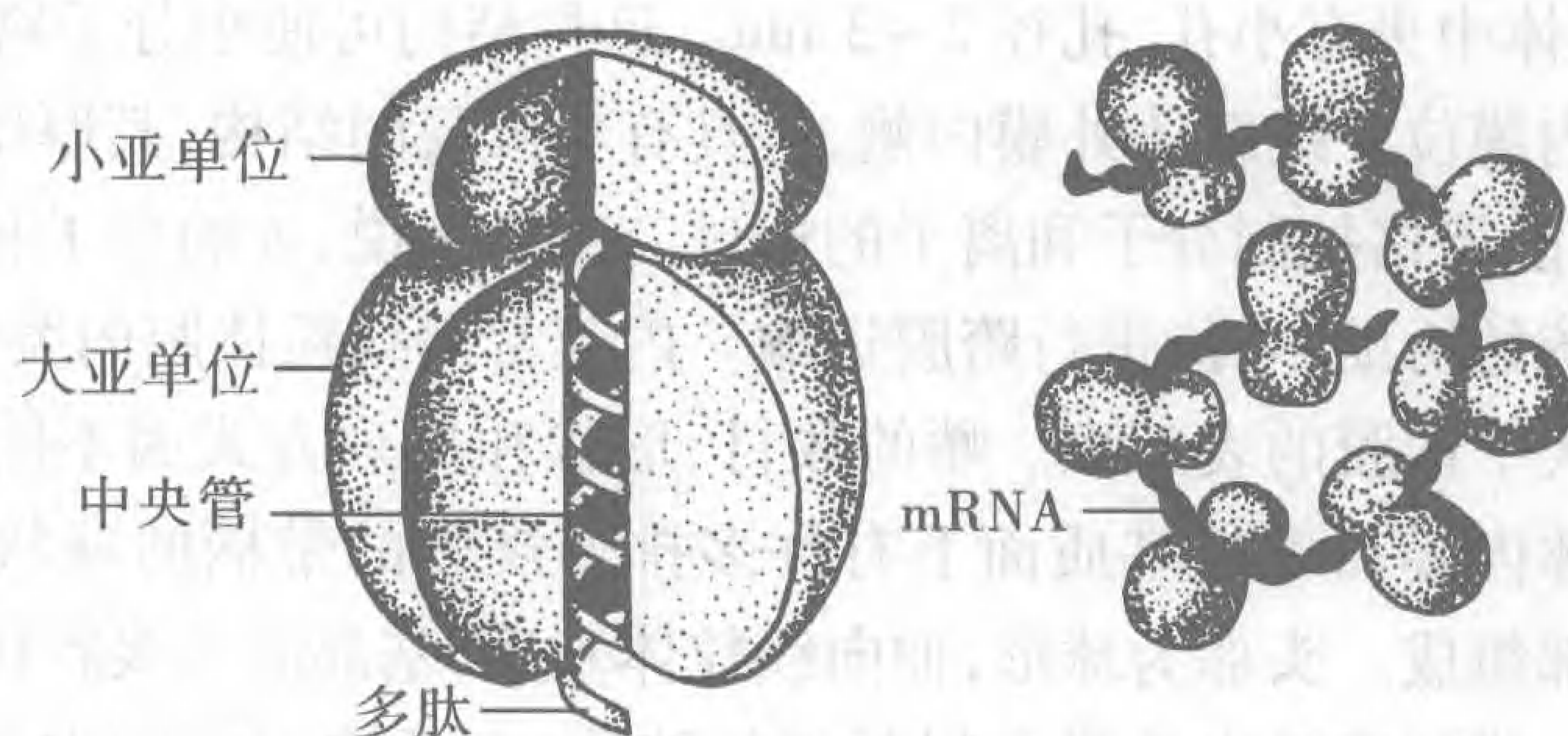


图 2－13　核糖体示意

（六）中心粒

1876 年 Van Beneden 在观察细胞的有丝分裂过程时，首次发现了中心体，它存在于动物及低等植物细胞中。

中心体是一种与微管装配和细胞分裂密切相关的细胞器。每个处于静止期的高等动物间期细胞通常含有一个中心体。中心体一般由一对位于中央的中心粒和其周围的无定型物质构成。两个中心粒相互成直角排列。每一个中心粒为一个圆筒状结构，直径约 0.25 μm，长度不定。圆筒的壁由 9 组三联微管构成。中心粒圆筒周围为中心粒外基质（图 2－14）。

在间期细胞中，微管围绕中心体装配，如同星光向四周辐射。因而，中心体与四射的微管合称为星体。当细胞走向分裂时，星体参与装配纺锤体。

中心体在细胞周期过程中也要进行复制。在 G_1 期末期开始复制，到 S 期，细胞已经含有一对中心体，但两者并不分开，到达 G_2 期，一对中心体开始分离，并各自向细胞的两极移动，并参与装配纺锤体。到细胞分裂结束，两个子细胞分离，每个子细胞获得一个中心体。

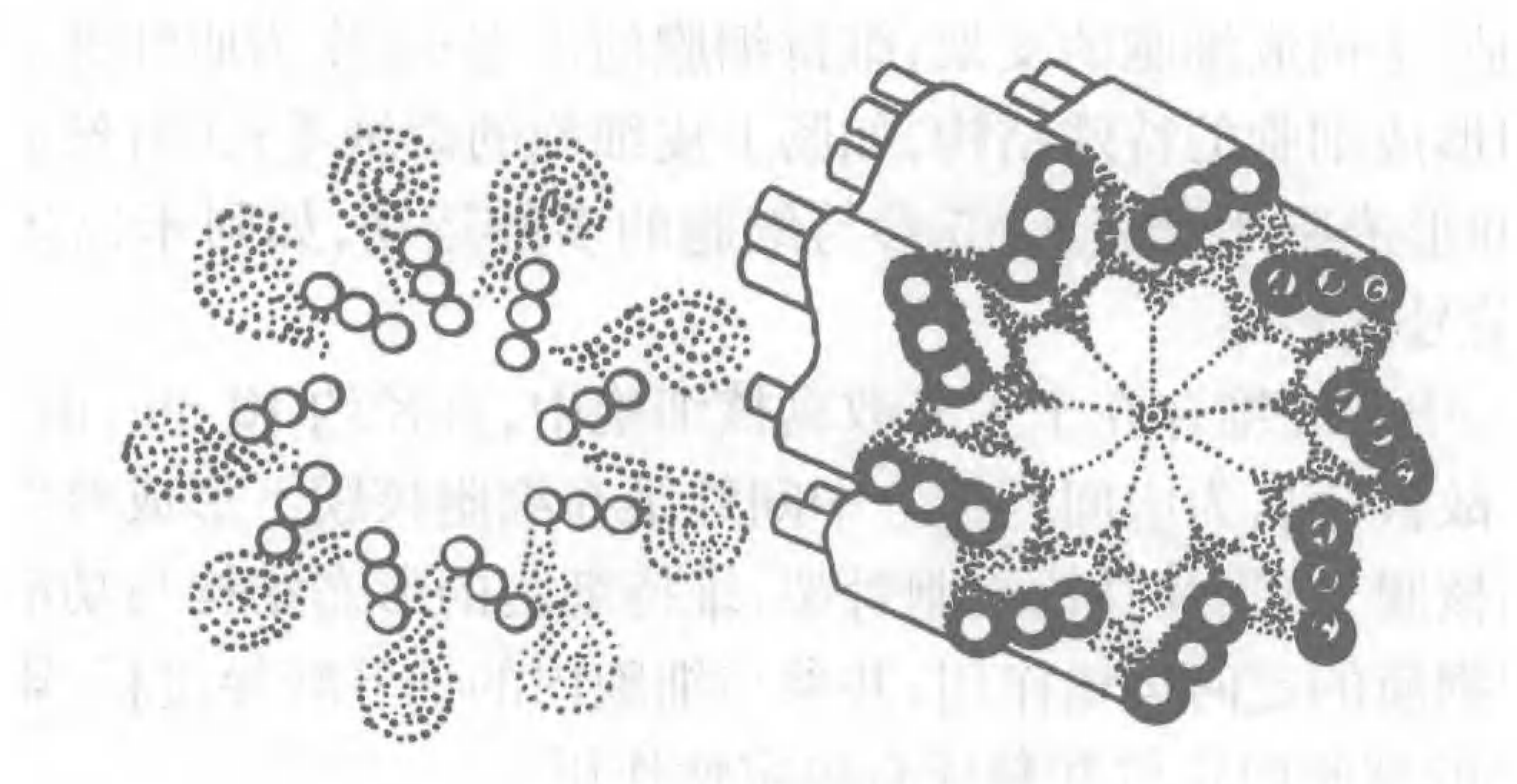


图 2-14　中心粒结构模式图

(七)细胞骨架

细胞骨架是指真核细胞中的蛋白纤维网架体系，主要由微管、微丝和中间纤维组成。

1. 微管

(1)微管的形态和化学组成　细胞质中的微管呈中空的管状，外径约 24 nm，内径约 15 nm，管壁厚约 6 ~9 nm。

微管的主要化学成分是微管蛋白。微管蛋白呈球形，有两种单体，即 α 微管蛋白和 β 微管蛋白。α、β 微管蛋白组成的异二聚体是构成微管的基本单位(图 2-15)。

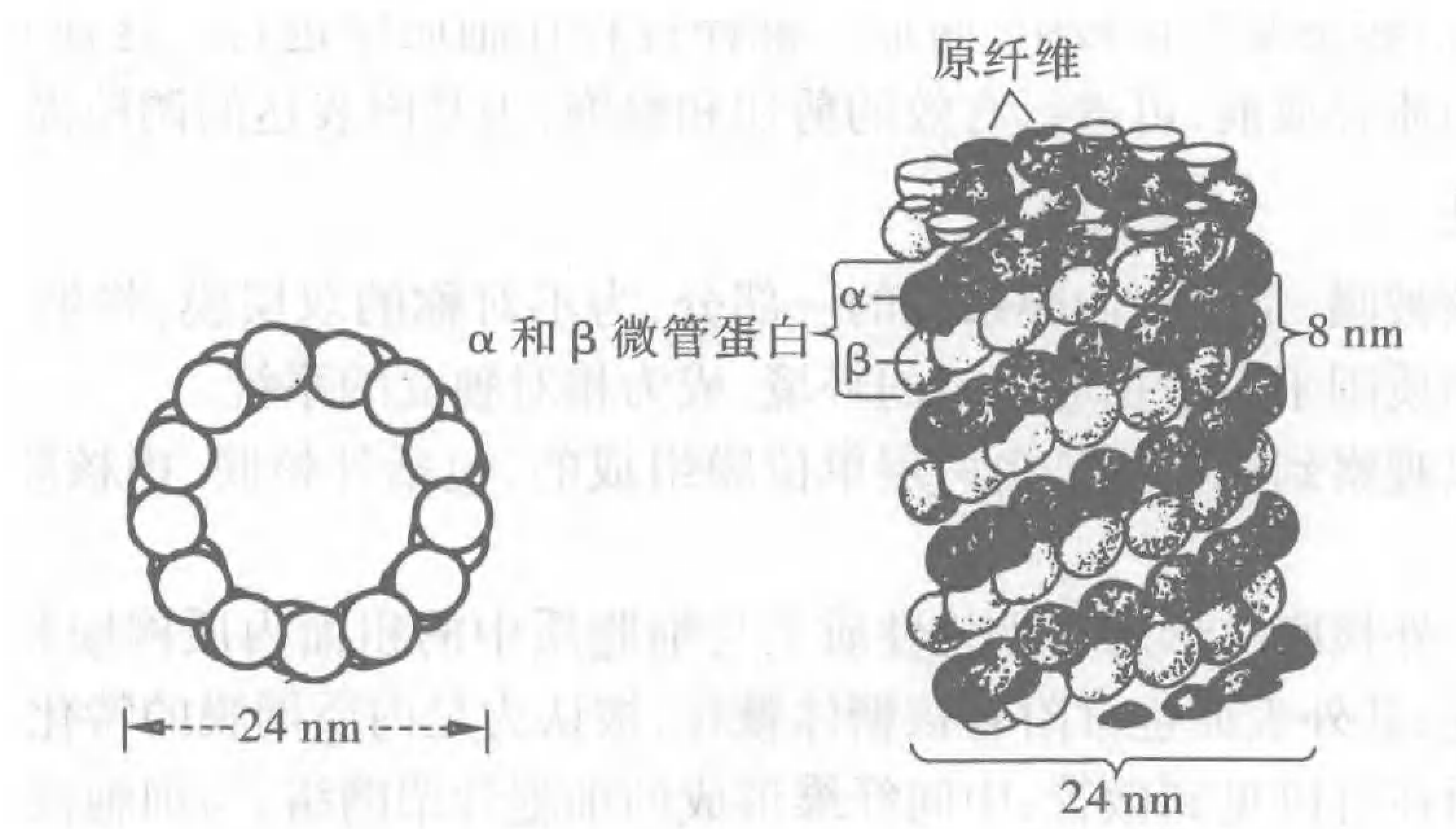


图 2-15　微管结构示意

(2)微管的功能　微管的功能非常广泛，主要表现在以下几个方面：①构成细胞的网状支架，维持细胞的形态、固定和支持细胞器的位置；②是纤毛和鞭毛等细胞运动器官的主体结构成分；③参与细胞器的位移和细胞分裂过程中染色体的定向移动；④参与细胞内物质，特别是大分子颗粒物质的运送，并具有运输的定向作用。例如，病毒和色素颗粒在细胞内可沿微管进行快速移动。

2. 微丝　微丝是真核细胞中由肌动蛋白组成的实心细丝，直径 5 ~9 nm。成束平行排列或弥散成网分布在细胞质中。在肌细胞中微丝形成特定的稳定结构，而在非肌细胞中，微丝常分布在细胞膜下方，大多呈现一种动态结构。其形态、分布可随细胞活动的需要而发生变化。

微丝的功能是:①构成细胞的支架,维持细胞的形态;②作为肌纤维的组成成分,参与肌肉收缩;③参与形成细胞的特殊结构,如肠上皮细胞的微绒毛;④有丝分裂的末期,在即将分裂的子细胞间形成胞质分裂环;⑤参与细胞的多种运动,如阿米巴运动等;⑥参与细胞内物质运输和信号的转导。

3. 中间纤维　中间纤维存在于大多数真核细胞中,直径约 10 nm,由于它的直径介于微丝和微管之间,故被命名为中间纤维。中间纤维在细胞核膜下形成核纤层,在胞质中形成网状结构,联系核膜、质膜及其他细胞骨架,维持细胞的形态结构与功能,还与细胞内微丝、微管一起发挥物质的定向运输作用,并参与细胞内的信号转导过程,影响 DNA 的复制和转录,对 mRNA 的细胞内定位和翻译有决定性作用。

三、细胞核

细胞核是真核细胞中非常重要的结构,它是细胞内遗传物质贮存、复制及转录的主要场所,也是细胞各种生理功能,如:生长、繁殖、分化等的调控中心,是真核和原核细胞的根本区别所在。

原核细胞无核,其遗传物质 DNA 等没有膜包裹,分散存在于胞质的局部,称拟核。真核细胞核的出现,使核膜将遗传物质包裹在核内,使之与细胞内的其他活动分开,保证了细胞的遗传稳定性。更重要的是使真核细胞中遗传信息的转录和翻译过程,在不同的时间和空间上进行,转录发生在核中,而加工翻译过程在胞质中进行。这使真核细胞 RNA 前体在进行蛋白质合成前,可进行有效的剪切和修饰,为基因表达的调控提供了方便。

(一)核膜

核膜又称核被膜,是整个内膜系统的一部分,为不对称的双层膜,将细胞质与细胞核分开。它将核物质围于一个相对稳定的环境,成为相对独立的系统。

电镜下可以观察到核被膜是由两层单位膜组成的,包括外核膜、内核膜、核周隙和核孔复合体。

1. 外核膜　外核膜在形态和生化性质上与细胞质中的粗面内质网膜相近,并且与粗面内质网膜相连,其外表面也常附着核糖体颗粒,被认为是内质网膜的特化区域。细胞间期的核膜外表面还可以见到微管、中间纤维形成的细胞骨架网络,与细胞核在细胞内的位置固定有关。

2. 内核膜　内核膜与外核膜平行排列,稍厚,没有核糖体附着,表面光滑,紧贴其内表面,有一层致密的纤维网络,称为核纤层,对核内膜具有支持作用。

3. 核周隙　外核膜与内核膜之间的腔隙称为核周隙,其宽度约为 24 ~ 40 nm,连通内质网腔,核间隙内充满液态不定形物质,含有多种蛋白质和酶。

4. 核孔复合体　内、外核膜在很多部位相互融合而形成环状开口称为核孔。细胞核内合成的 RNA 和核糖体前身须从核内输出到细胞质发挥其作用,而细胞质中合成的蛋白质,如组蛋白、DNA 聚合酶同样须输入到细胞核内发挥其作用,核孔便是上述物质出入细胞内外必经的通道。然而核孔并非简单的小孔洞,而是一个形态可变、结构复杂、功能各样的复合体——核孔复合体。

核孔复合体主要结构是:在核周隙周边、内外两层核膜的边缘,分别呈辐射状排列着

8 个蛋白颗粒环绕核孔，并在此处把两层核膜联为一体，称环孔颗粒，上下环孔颗粒之间还有 8 个边围颗粒。颗粒之间还有纤维状物质相联系，纤维状物质还可以伸向核质或细胞质中。有些核孔复合体中央有一颗粒，它不一定是复合体的组成部分，可能是正在通过核孔的大分子复合物。核孔复合体中央是含水的通道，允许水溶性小分子物质（一般小于 5 kDa）出入于核与胞质之间（图 2－16）。

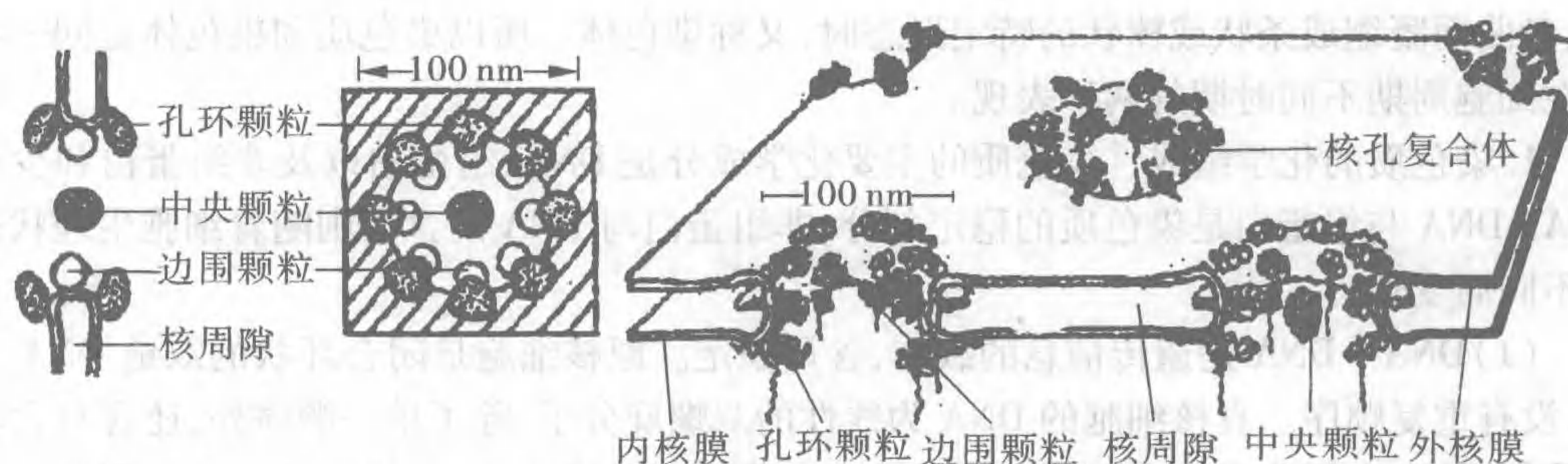


图 2－16　核孔示意

（二）核仁

核仁是真核细胞间期核中最明显的结构，是单个或多个球形小体。核仁的大小、形状和数目，随生物的种类、细胞类型和细胞代谢状态而变化。蛋白质合成旺盛、生长活跃的细胞，如分泌细胞、卵母细胞及恶性肿瘤细胞的核仁大，可占核体积的 25%，不具蛋白质合成能力的细胞，如肌肉细胞、淋巴细胞和精子，其核仁很小，甚至没有核仁。

1. 核仁的亚微结构　电镜下核仁无被膜，由纤维丝构成海绵状球体，包括如下四个部分。

（1）纤维中心和密集纤维部分　纤维中心在电镜下呈浅染的低密度区，位于核仁中央，被密集的纤维部分不同程度地包围成圆形结构小岛。纤维中心主要有数条染色体上伸出的 DNA 袢环组成，有人认为这些 DNA 无转录活性，上面带有 rRNA 基因。密集纤维部分是核仁中电子密度最高的部分，呈环状或半月状包围纤维中心，rRNA 以很高的密度出现在密集纤维区，因此认为该区是 rRNA 合成活跃的区域。

（2）颗粒部分　颗粒部分电子密度较高，以分布在核仁周围多见，由直径 15 ~ 20 nm 的颗粒状物质所构成。通常认为这些颗粒物质是核糖体亚单位的前体。颗粒成分和纤维成分常可混合在一起，普通电镜下往往不可区分。

（3）核仁相随染色质　核仁相随染色质包括核仁周围染色质和核仁内染色质两部分。核仁周围染色质包围在核仁周围，主要由异染色质组成；核仁内染色质深入核仁内，主要由常染色质组成，其中含 rRNA 基因的 DNA 分子以袢环形式伸展到纤维中心，为合成 rRNA 提供模板。

（4）核仁基质　用 RNA 酶和 DNA 酶处理核仁，电镜下可见核仁的残余结构，称核仁基质。核仁基质为无定形的蛋白质性液体物质，电子密度低，是上述三种组分的结构环境。

2. 核仁的功能　核仁与细胞内蛋白质的合成密切相关，它是蛋白质的合成场所核糖

体的生产者,包括 rRNA 的合成、加工和核糖体亚单位的装配。

(三)染色质和染色体

染色质和染色体是由细胞核内 DNA、组蛋白、非蛋白及 RNA 等物质组成的复合物,也是遗传信息的载体。1882 年,Flemming 首先提出染色质一词,它是间期细胞核内伸展、弥散呈丝网状分布、光镜下不能分辨、易被碱性染料着色的物质;在细胞分裂期因高度折叠、盘曲而凝缩成条状或棒状的特定形态时,又称染色体。所以染色质和染色体是同一物质在细胞周期不同时期的两种表现。

1. 染色质的化学组成　染色质的主要化学成分是 DNA、组蛋白以及非组蛋白和少量 RNA。DNA 与组蛋白是染色质的稳定部分,非组蛋白与 RNA 的含量则随着细胞生理状态的不同而变化。

(1)DNA　DNA 是遗传信息的载体,含量稳定。原核细胞是闭合环状的双链 DNA 分子,没有重复顺序。真核细胞的 DNA 为线性的双螺旋分子,除了单一顺序外,还含有大量的重复顺序;在细胞有丝分裂时,DNA 经过自我复制后将两个相同的 DNA 分配到两个子细胞中去。

真核细胞单倍染色体组中所含有的全部遗传信息称 1 个基因组。基因组中的遗传信息包括两类:①结构基因,负责编码蛋白质的氨基酸序列,大约占基因组的 10% ~15% ;②调控基因,可调控结构基因在不同细胞周期、个体发育的不同阶段、不同的组织细胞中严格按照时空顺序以一定的表达强度选择性表达。

真核细胞的染色体 DNA 序列可分为如下三种类型。①单一序列:又称非重复序列、单拷贝序列,在人基因组中约占 60% ~65% ,绝大多数结构基因属于此类,但结构基因在单一序列中仅占一小部分,其他单一序列的功能尚不太清楚。②中度重复序列:约占人基因组中的 20% ~30% ,重复的拷贝数在 10^4 ~ 10^5,多为非编码序列,也有一些具有编码功能,如组蛋白基因、rRNA 基因和 tRNA 基因等,这些基因往往在染色体上串联排列,形成基因簇。③高度重复序列:约占人基因组的 10% ,重复次数达 10^5 以上,多由长度为 6 ~ 200 bp 的简单序列组成基本单元。高度重复序列可进一步分为三种:卫星 DNA、小卫星 DNA 和微卫星 DNA。高度重复序列分布于染色体的着丝粒区和端粒区,大多组成异染色质。

(2)组蛋白　组蛋白是真核细胞中特有的染色质的主要蛋白质成分,为富含精氨酸和赖氨酸的碱性蛋白质,溶于水、稀酸和稀碱;组蛋白带正电荷,能与带负电荷的 DNA 紧密结合。根据精氨酸和赖氨酸的比例不同组蛋白可以分为五类:H_1、H_2A、H_2B、H_3、H_4。除 H_1 外,其他四种组蛋白参与组成核小体核心颗粒。H_1 可将相邻的核小体连接成染色质丝,有一定的种属和组织特异性。

(3)非组蛋白　染色质中,除组蛋白外,其他所有蛋白质统称为非组蛋白,属于酸性蛋白质。非组蛋白的含量比组蛋白少得多,但种类却多达 500 多种。非组蛋白与组蛋白不同,它有种属和组织特异性。在整个细胞周期都能合成。组蛋白与 DNA 的结合是非特异性的,而非组蛋白只与 DNA 上特异的核苷酸序列相结合。

非组蛋白的功能:①能帮助 DNA 分子折叠,以形成不同的结构域,从而有利于 DNA 的复制和基因的转录;②协助启动 DNA 的复制;③控制基因转录,调节基因表达。

(4)RNA　染色质中含有少量的 RNA,其含量有较大变化。这些 RNA 是染色质中的

正常组分还是转录出来的各种 RNA 的残存，尚无定论。

2. 染色质和染色体的亚微结构　20 世纪 70 年代以前，人们关于染色质结构的传统看法是认为染色质是组蛋白包裹在 DNA 外面形成的纤维状结构。1974 年 Kornberg 等人根据染色质的酶切降解和电镜观察，发现核小体是染色质包装的基本结构单位，提出了染色质结构的“串珠”模型。

(1)核小体和核小体链　核小体是染色质的基本结构单位，每个核小体包括一个组蛋白核心和 200 bp 左右的 DNA，组蛋白核心由 H_2A、H_2B、H_3、H_4 各 2 分子聚合成球形结构，DNA 分子在八聚体的外表面缠绕 1.75 圈(146 bp)，并通过长 60 bp 左右的核苷酸与下一个核小体相连接，组蛋白 H_1 与连接部 DNA 结合，封闭了核小体 DNA 的进出口，可稳定核小体的结构，并与染色质的凝缩有关。一个 DNA 分子可连接若干个核小体颗粒，形成直径为 10 nm 的串珠状结构，称作核小体链。核小体链是染色质包装的一级结构。

(2)螺旋管　在有组蛋白 H_1 存在的情况下，直径 10 nm 的核小体链螺旋缠绕，每个核小体以窄的一面向外，6 个核小体绕成一个螺旋，形成外径 30 nm，内径 10 nm，螺距 11 nm 的螺旋管。

一般认为组蛋白 H_1 位于中空的螺旋管内部，对螺旋管的形成和稳定起着重要作用。H_1 分子可成簇地结合于 DNA 上或成簇地从 DNA 上脱落，从而造成螺旋管的形成或散开，这可能是外界调节信号促使基因活化时，染色质局部变得松懈的基础。螺旋管是染色质包装的二级结构。

(3)超螺旋管　1977 年，Bak 等从胎儿离体培养的分裂细胞中分离出染色体，经温和处理后在电镜下看到直径 0.4 μm，长 11 ~60 μm 的染色线，提出了超螺旋管的结构模型。该模型认为 30 nm 螺旋管进一步螺旋盘绕，形成超螺旋管，管的直径为 0.4 μm，该结构是染色质的三级结构。

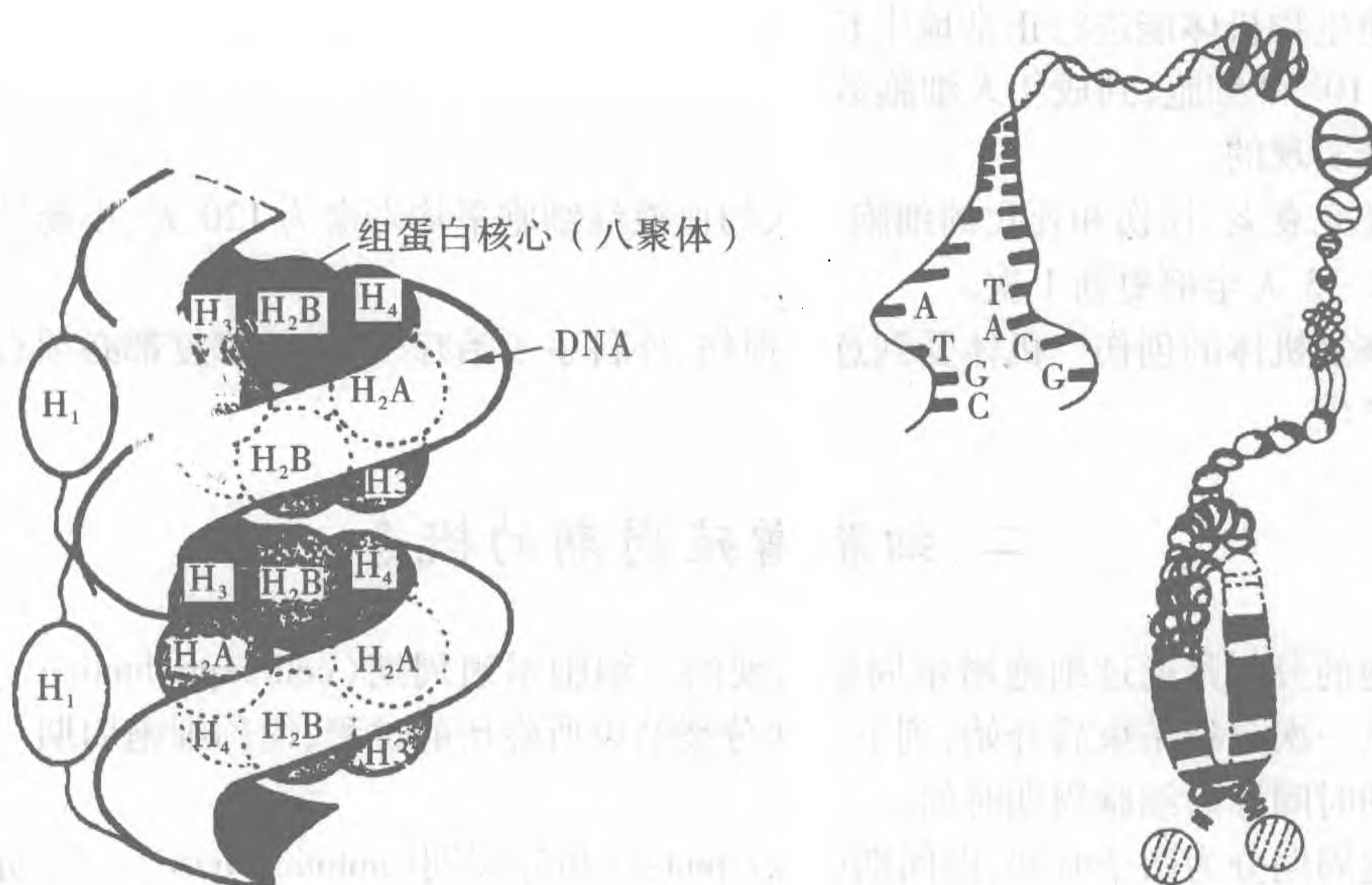


图 2－17　核小体、染色质和染色体

(4)染色单体　超螺旋管再经过进一步的盘曲折叠,形成2~10 μm的染色单体,即染色质的四级结构。

(四)核基质

核基质是指真核细胞核内除核被膜、染色质、核纤层、核仁以外的精密网架结构系统。它的基本形态与细胞质中的骨架相似,并与核纤层、中间纤维相互连接形成网络体系,因此又称之为核骨架。

核基质是由3~30 nm的粗细不一的蛋白纤维和一些颗粒状结构组成,主要成分是纤维蛋白,其中相当一部分含有硫蛋白。

核基质主要参与DNA的有序包装和染色体的构建、真核细胞中DNA复制、基因表达、mRNA前体的加工;对间期核内DNA的空间起着维系和支架作用。核基质也参与基因的表达与调控。在基因转录过程中,新合成的转录产物与核基质紧密结合,RNA聚合酶在核基质上也有特殊的结合位点,正在转录的基因也结合在核基质上。

第二节　细胞的增殖

细胞的增殖(cell reproduction)是细胞的基本特征之一,细胞生长到一定阶段,通过细胞的分裂进行增殖,使细胞数目增加,子细胞获得和母细胞相同遗传特性。

一、细胞增殖的意义

1. 使生命不断地延续、繁衍　细胞的增殖产生精子或卵子,精卵结合为受精卵从而发育成新的后代。

2. 使生物机体能进行正常地生长发育　受精卵(单个细胞)经过多次细胞分裂到出生时,达10^{12}个细胞,到成年人细胞数为10^{15}个。所以,有机体的生长主要依靠细胞数目的增多来实现的。

3. 补充衰老、损伤和死亡的细胞　人的血液红细胞平均寿命为120天、小肠绒毛上皮细胞每2~3天全部更新1次。

4. 修复机体的创伤　机体受到意外损伤、外科手术治疗、创面的修复都必须有大量新生细胞产生。

二、细胞增殖周期的概念

细胞的分裂是通过细胞增殖周期实现的。细胞增殖周期(cell reproduction cycle)是指细胞从一次分裂结束后开始,到下一次分裂结束所经历的过程,简称细胞周期。此过程所需要的时间称为细胞周期时间。

细胞周期分为两个时期,即间期(inter phase)和分裂期(mitotic phase)。间期又分为G_1期(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)、G_2期(DNA合成后期)。分裂期(M期)又有前期、中期、后期和末期之分,如图2-18。

在完成细胞分裂之后,子细胞可有几种情况:①始终保持增殖能力,不断地进行细胞

分裂，如造血干细胞；②分化为具有一定功能的细胞，终生不具增殖能力，直至死亡，如血液中成熟红细胞；③分化后行使一定的功能，一般不再进行细胞分裂，但在给予适当刺激后可以重新进入细胞周期，称为 G_0期细胞，如肝细胞、肾细胞等。

三、间期

（一）G_1期（DNA 合成前期）

G_1期是从前一次细胞分裂完成至 DNA 合成开始的时期。此期细胞进行剧烈地物质合成，产生 rRNA、mRNA、tRNA 和核蛋白体，细胞体积增大。由于没有进行 DNA 复制，每条染色质由 1 条 DNA 分子构成。G_1是推进细胞周期的关键时刻，也是药物等因素作用于细胞周期的一个敏感点。

（二）S 期（DNA 合成期）

在 S 期，细胞完成 DNA 的复制。S 期终了，DNA 的含量增加了 1 倍。每条染色质由两个 DNA 分子组成。临床上某些化疗药物作用于此期，阻断肿瘤细胞的 DNA 合成，以达到治疗的目的。

（三）G_2期（DNA 合成后期）

G_2期是从 DNA 复制结束到有丝分裂开始的时期，主要是为有丝分裂期准备物质条件，强烈地进行 RNA 和蛋白质的合成。

四、M 期（分裂期）

M 期（mitotic phase）是亲代细胞分裂为两个相同的子细胞的时期。此期染色质凝缩为染色体，在纺锤体的作用下，将复制的 DNA 平均分配到两个子细胞核，使分裂后细胞保持遗传上的一致性。这一过程是连续而复杂的动态变化，为了叙述方便起见，人们一般按先后顺序把 M 期分为前期、中期、后期和末期。

（一）前期

前期（prophase）开始，细胞核内的染色质螺旋、卷曲逐渐变短形成染色体（chromosome）。每条染色体是由两条染色单体组成。复制后的中心粒互相分开，向细胞两极移动。中心粒向四周形成辐射状的细丝，成为星体。星体到细胞两极后，两星体和中间的细丝（纺锤丝）共同形成纺锤体。前期末，核膜破裂，断片和小泡分散于细胞质中，核仁解体。

（二）中期

中期（metaphase）时，染色体达到最大凝缩。形成光镜下最清晰、最典型的染色体。排列在细胞的赤道面上体形成赤道板（equatorial plate）。染色体只有着丝粒位于赤道面上，而染色体的其他部分可以处于任何位置，此时，可以很清楚地看到每条染色体有两条染色单体构成。

(三)后期

后期(anaphase)开始时,每条染色体的着丝粒纵裂为二,彼此分开,两条染色单体随之也分开,各自成为独立的染色体分别向细胞两极移动。此期末,在细胞两极形成两组形态、结构、数量相同的染色体。

(四)末期

末期(telophase):移到细胞两极的染色体开始解旋,伸长变为染色质。纺锤体消失,核膜、核仁重新出现,形成两个细胞核。

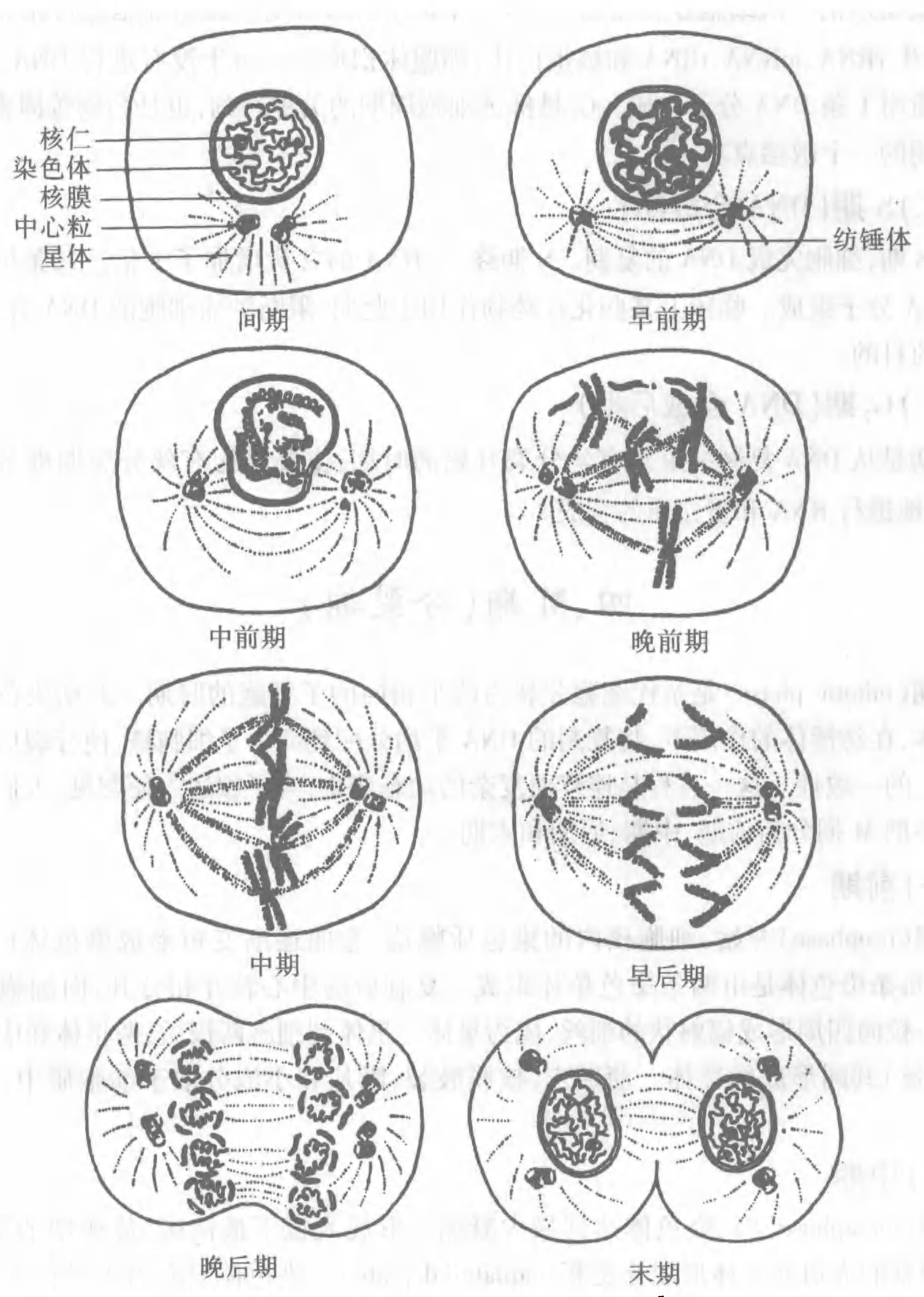


图 2-18 细胞的有丝分裂

细胞表面在赤道部位向内缢缩凹陷，逐渐加深，最后细胞完全分割开，形成两个新细胞。

从上述细胞的分裂过程看，DNA 复制一次，细胞分裂一次，细胞分裂时，将复制后的 DNA 平均地分配到两个子细胞中，使两个子细胞的染色体数和新代细胞一样，保证了遗传物质的稳定性。

五、细胞增殖、分化与肿瘤细胞的发生

从受精卵发育成一个新个体，不仅靠细胞增殖来增加细胞的数量，还要通过细胞的分化，分别形成形态、结构、功能不同的细胞，构成各种组织、器官成为新个体。由一种相同的细胞类型经细胞分裂后在形态、结构和功能上形成稳定性差异，产生不同的细胞类群的过程称为细胞分化。分化后的细胞的最终归宿是衰老和死亡。

肿瘤细胞是由于正常细胞分化机制失去控制，丧失了分化细胞的正常生理功能，形态上重新趋于一致，表现出某些未分化细胞的特征，成为不衰老的永生细胞。肿瘤细胞在体内浸润其他组织，或从原位转移到其他部位，最终导致机体死亡。通常把这种恶性增殖并具有侵袭性和广泛转移能力的肿瘤细胞称为癌细胞。

基因的改变是肿瘤发生的分子基础，如有关基因发生突变，破坏了正常细胞增殖的调控机制，导致细胞的异常生长和增殖，结果都会导致肿瘤的发生（详见第十一章相关内容）。

第三节　减数分裂与配子发生

减数分裂（meiosis）是性细胞形成过程中发生的一种特殊分裂方式，结果形成的生殖细胞染色体数目减少了一半，故叫做减数分裂。

减数分裂是遗传学三个基本规律（分离律、自由组合律、连锁与互换律）的细胞学基础。

一、减数分裂

减数分裂包括两次连续的分裂过程，即减数第一次分裂和减数第二次分裂。减数分裂的特殊过程主要发生在减数分裂Ⅰ，尤其是它的前期（图 2－19）。

（一）减数第一次分裂（减数分裂Ⅰ）

1. 前期Ⅰ　前期Ⅰ的过程很复杂，根据染色体形态变化，又分为如下五个时期。

（1）细线期　染色体开始螺旋化，变成细线状。由于此前 DNA 已进行复制，因而每条染色体由两条染色单体组成，但在光镜下不能识别。

（2）偶线期　此期同源染色体靠近配对，称为联会。联会的结果是每对联会同源染色体形成一个二价体。所谓同源染色体是指形态结构、大小相同的一对染色体一条来自父亲，一条来自母亲。

（3）粗线期　联会后的染色体开始缩短变粗，在光镜下就可以看到，每一条染色体都是由两条染色单体构成的。因此，一个二价体有四条染色单体叫四分体。每条染色体的

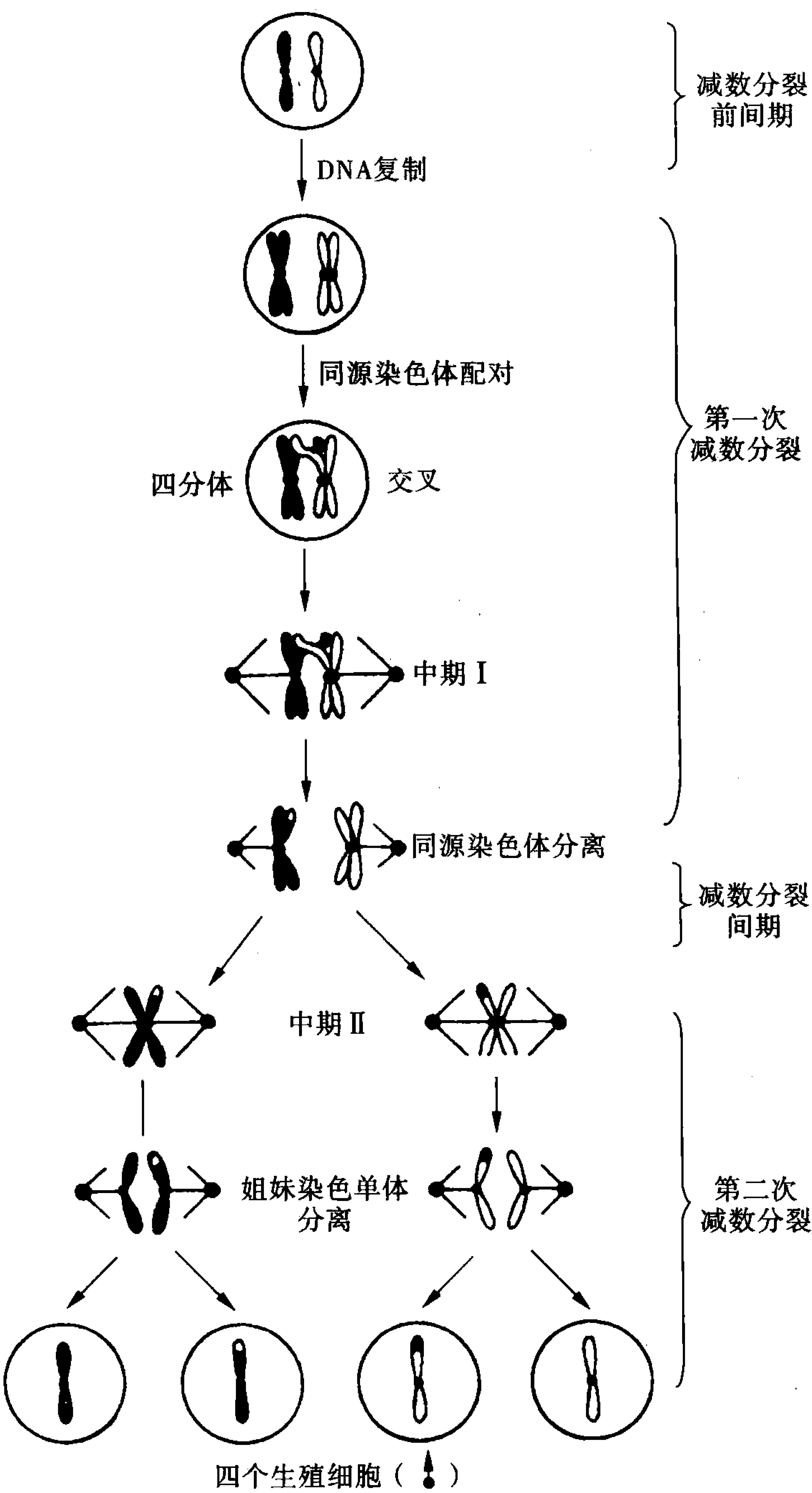


图2－19 减数分裂示意

两条染色单体互称姐妹染色单体。同源染色体的染色单体之间互称为非姐妹染色单体。此期，同源非姐妹染色单体之间可能发生交叉，交叉后染色体之间部分片段发生了交换，称互换。

（4）双线期　染色体进一步缩短、变粗。联会复合体解体，两条同源染色体开始分开

离，但在交叉点上仍连在一起，交叉点逐渐向染色体的末端移动(交叉端化)。

(5)终变期　染色体变得最粗短，核仁、核膜消失。交叉的端化进一步发展，故交叉数目减少。

2. 中期Ⅰ　中期Ⅰ开始的时候，二价体排列于赤道面上，形成赤道板。二价体中的每个二分体的着丝粒各连于一条纺锤丝。

3. 后期Ⅰ　在纺锤丝作用下，二价体中的两条同源染色体分离，形成两个二分体，分别向两极移动。二价体中的同源染色体哪一条染色体移向哪个极完全是随机的，非同源染色体之间移向哪一极是自由组合的。

4. 末期Ⅰ　染色体到达细胞的两极后，染色体逐渐地解螺旋变成染色质。核仁、核膜重新形成，同时进行细胞质的分裂；形成两个子细胞。每个子细胞中染色体减少了一半。

(二) 减数第二次分裂(减数分裂Ⅱ)

减数分裂Ⅰ完成后，经过短暂的间期，此期间不进行DNA的合成，这时每条染色体是由两条染色单体构成的。

前期Ⅱ：核仁、核膜消失，染色质缩短变粗形成染色体。

中期Ⅱ：各二分体排列在赤道面上形成赤道板。

后期Ⅱ：每个二分体的着丝粒分裂，形成两条染色体，并分别移向两极。

末期Ⅱ：染色体各自移到两极并解螺旋化，变为染色质，核仁、核膜形成，细胞膜自中部内陷，细胞质一分为二，形成两个子细胞。

减数分裂的结果：DNA复制一次，细胞连续分裂两次，由一个亲代细胞生成四个子细胞，每个子细胞中的染色体(DNA)数减少了一半。

二、减数分裂的意义

1. 维持生物物种染色体数目的恒定　经减数分裂，染色体数目减半。当精卵结合成受精卵时，又恢复成二倍体(2n)染色体数。维持了物种染色体数目的相对恒定。

2. 为生物物种的多样性提供了源泉　在第一次减数分裂过程中，由于同源染色体的分离和非同源染色体的自由组合，导致了生殖细胞的多样化。按理论计算，人类细胞中含有23对染色体，经减数分裂将形成$2^{23}=8\ 388\ 608$种不同染色体组成的生殖细胞。如果再将非同源染色体的互换一并考虑，这样经过重组的染色体又增加了生殖细胞中染色体组成的差异。

三、配子的发生

配子的发生是指精子和卵子的形成过程。

1. 精子的发生　在男性的睾丸曲细精管上皮中，有许多精原细胞(spermatogonium)。在增殖期中，精原细胞的一部分经有丝分裂而不断增殖，它们的染色体数目像其他体细胞一样，都是二倍体(2n)，如人2n:46条。精原细胞经过多次有丝分裂后不再分裂，进入生长期。此时精原细胞体积增大成为初级精母细胞(primary spermatocyte)，其染色体数目仍为2n(图2-20)。

初级精母细胞经过第一次减数分裂后，形成两个次级精母细胞（secondaryspermatocyto），每个次级精母细胞再经第二次减数分裂，形成两个精细胞（spermatia）。结果，一个初级精母细胞经过两次分裂，形成四个单倍体的精细胞。就人类而言，这四个精细胞的遗传组成是有差异的，其中两个含有 X 染色体，另两个含有 Y 染色体。精细胞经过变态形成精子（spermatozoon）。雄性动物在性成熟后，精原细胞可不断地进行增殖、生长，同时经过减数分裂形成精细胞，又经过变态形成大量精子，精子发生一个周期大约为 70 天（图 2－20）。

2. 卵子的发生　卵子的发生和精子的发生过程相似，是在雌性动物的卵巢的生发上皮中进行的。在增殖期中，卵原细胞（oogonium）也经过多次有丝分裂而增殖，其染色体数也是二倍体（2n）。在生长期中，卵原细胞的体积显著增大，细胞质中积聚许多卵黄、RNA 和蛋白质等营养物质，形成初级卵母细胞（primary oocyte）。初级卵母细胞经过第一次减数分裂形成一个体积较大的次级卵母细胞（secondary oocyte）和一个体积较小的第一极体（first polarbody）。经第二次减数分裂，次级卵母细胞又形成一个体积较大的卵细胞（ovum）和一个体积很小的第二极体（second，polarbody）。另外，第一极体也进行第二次减数分裂，产生两个体积相等的第二极体；第二极体以后不能继续发育而退化、消失。这样，一个初级卵母细胞经过两次分裂之后，最终形成一个单倍体的卵细胞（n）和三个单倍体的极体（n）。从人类的性染色体组成来看，所有卵子和极体是相同的，即都含有一个 X 染色体（图 2－20）。

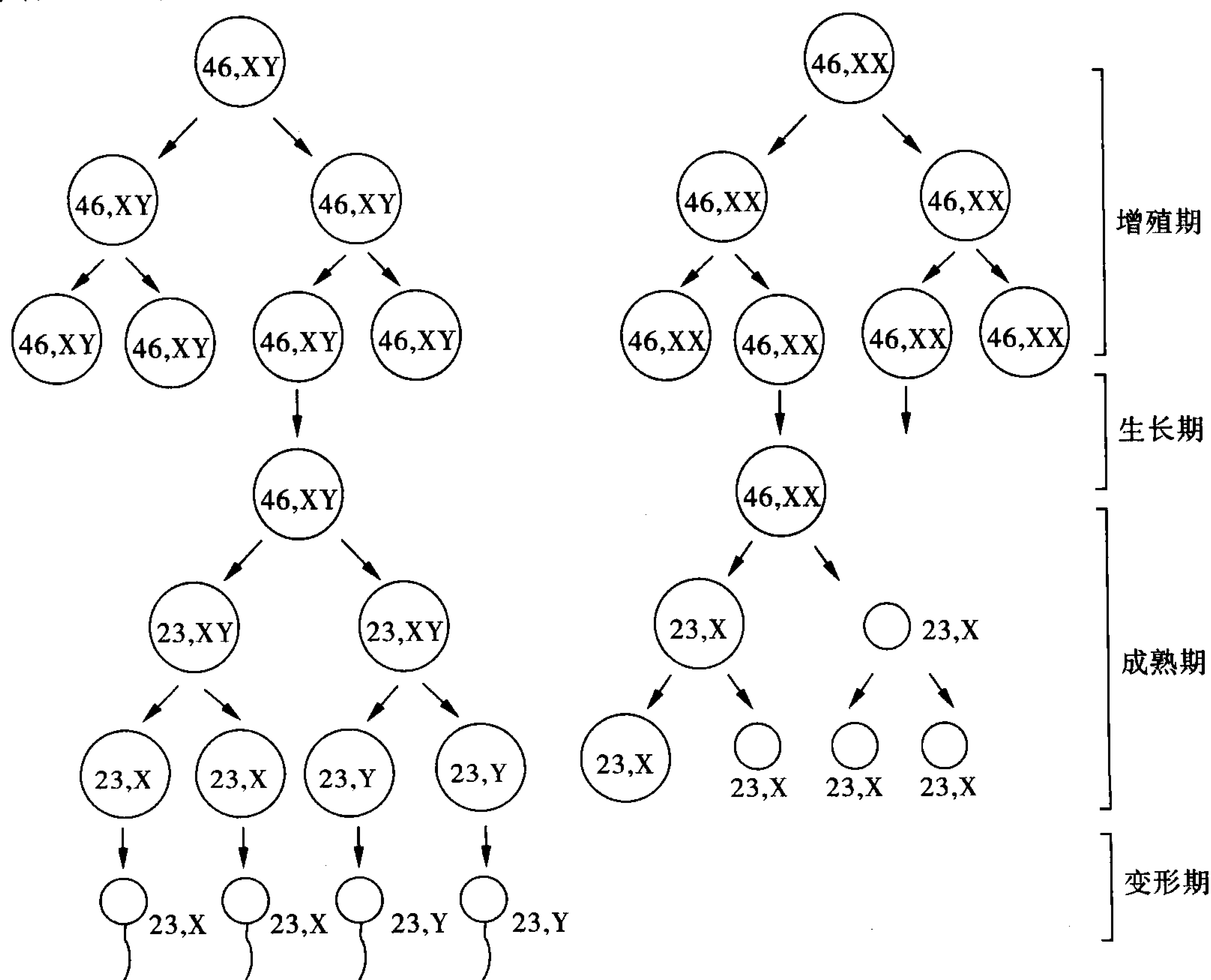


图 2－20　精子、卵子的发生

人的卵子发生中，卵原细胞的增殖是在胚胎发育早期的卵巢中进行的，卵原细胞总数约400万～500万，胚胎发育晚期（大约5个月）卵原细胞就会生长形成初级卵母细胞并开始减数分裂至双线期，然后停留在此期，直到排卵的时候才继续进行分裂。出生以后大部分初级卵母细胞退化而只有大约400个得到发育。性成熟后，每月一般仅有一个卵泡成熟排放，其中的次级卵母细胞停留在第二次减数分裂中期，受精后它才完成第二次分裂，如未受精，次级卵母细胞就不能完成第二次分裂而死亡。

第四节　染色体

染色体（chromosome）原指真核生物细胞分裂中期具有一定形态特征的染色质，现在这一概念已扩大为包括原核生物及细胞器在内的基因载体的总称。大部分原核生物的染色体形态比较简单，它只是一条裸露的或与少数蛋白质结合的DNA或RNA双链或单链。真核生物染色体的形态特征，只有在核分裂过程中当染色体缩短时方可在光镜下观察到。

一、染色体形态与结构

每条分裂中期的染色体由两条染色单体构成，各含有一个DNA分子，互称姐妹染色单体（sister chromosome），姐妹染色单体仅在着丝粒处相连。着丝粒区相对解旋内缢，染色时着色较浅称为主缢痕。有些染色体在非着丝粒区也有浅染内缢部位称为副缢痕。着丝粒在细胞分裂过程中与染色体运动有关，是纺锤丝的附着点。着丝粒横向将染色体分为两个臂，较长的称为长臂，用q表示；较短的称为短臂，用p表示。两臂最末端的各有一特殊部位称为端粒，为高度重复的DNA序列，端粒是染色体稳定的必要条件。每一条染色体均需要有一个着丝粒和两个端粒才能稳定存在，若端粒缺失，则染色体末端将失去其稳定性，发生染色体之间的非正常连接，形成畸变染色体；若着丝粒缺失，则在细胞分裂时，染色体不能和纺锤丝相连而导致染色体丢失（图2－21）。

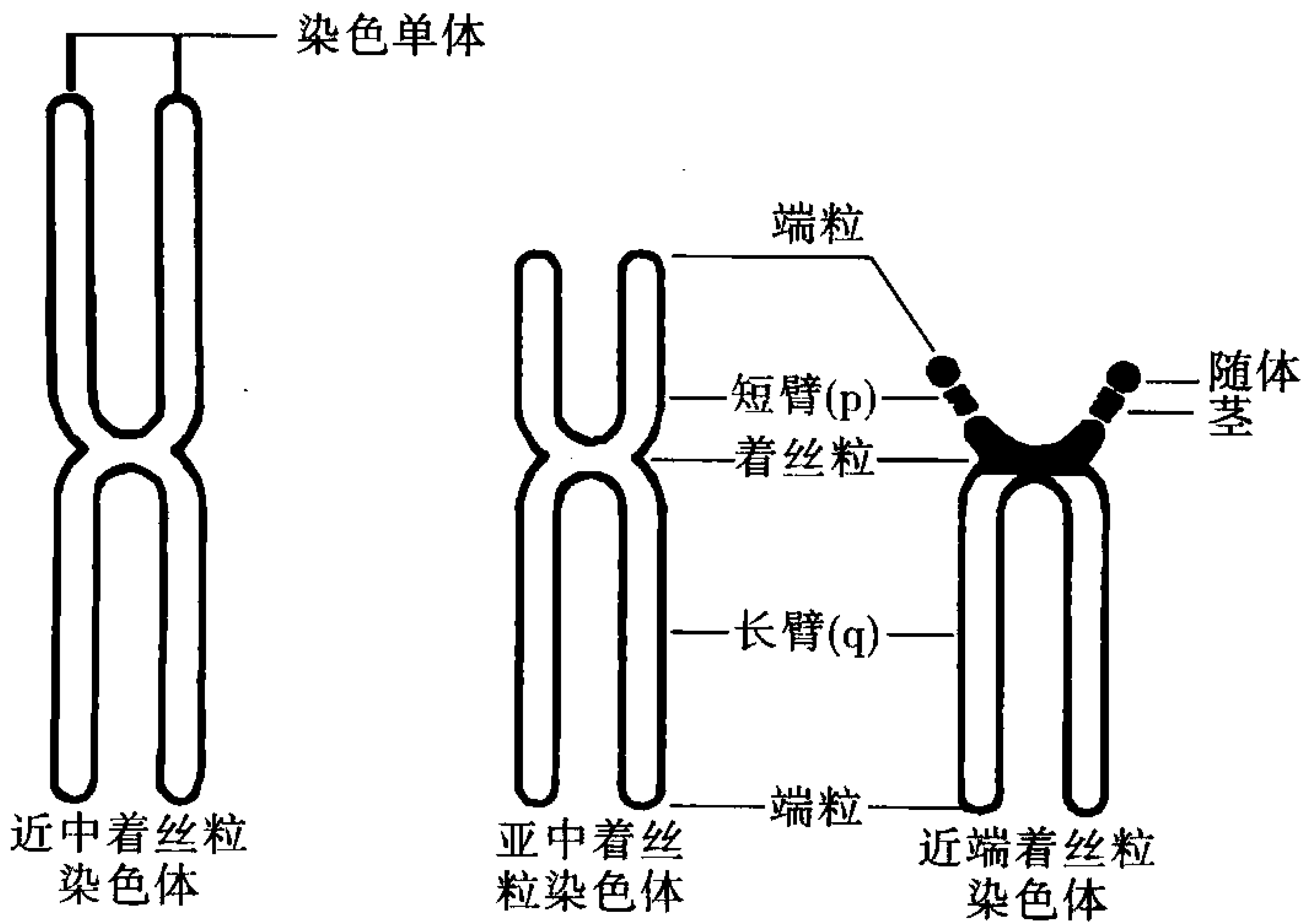


图2－21　染色体形态结构

1. 染色体着丝粒分类　人类染色体可分为三种：①近中着丝粒染色体，着丝粒位于或靠近染色体中央（1/2～5/8），将染色体分成长短相近的两个臂；②亚中着丝粒染色体，着丝粒略偏向一端（5/8～7/8），将染色体分成长短明显不同的两个臂；③近端着丝粒染色体，着丝粒靠近一端（7/8～末端）。近端着丝粒染色体短臂远端常有以细丝样结构相连的球状染色体节称为随体（satellite），每一近端着丝粒染色体的随体大小各不相同。随体与短臂间的细丝样结构称随体柄，实际上也属于副缢痕区，此处是核糖体RNA（rRNA）基因所在部位，其表达产物与构成核仁及维持核仁结构和形态有关，又称为核仁组织者（NOR）。在群体中存在着副缢痕的长短、随体大小和数目的多态性，且按孟德尔方式遗传。

2. 染色体组　人类体细胞的46条染色体由两组构成，每组23条称为一个染色体组，两个染色体组分别来自父亲和母亲性细胞的全部染色体。

（一）非显带技术

20世纪70年代以前，科学家Gastav Giemsa运用吉姆萨染色，染色体着色比较均匀，称之为非显带技术。非显带技术可以显现染色体整体结构的大概轮廓，但不能观察到其细微结构。只能根据大小和着丝粒特征分组，无法准确识别每1个染色体（图2－22）。

根据非显带技术，可将一个细胞中的全部染色体，按其大小、形态特征顺序排列构成图像，称为核型（karyotype）（图2－23）。对核型进行染色体数目、形态特征的分析称为核型分析（karyotype analysis）。人类体细胞46条染色体通过配对、顺序排列、编号。1～22号每号两条为常染色体（autosome），是男女共有的22对染色体。另外，一对染色体随性别而异，称为性染色体（sex chromosome），女性为XX，男性为XY。将这23对染色体分为A、B、C、D、E、F和G共七个组，A组形态最大，G组形态最小。X染色体、Y染色体分别列入C组和G组，各组特征见表2－1。



图2－22　分裂中期的人类染色体

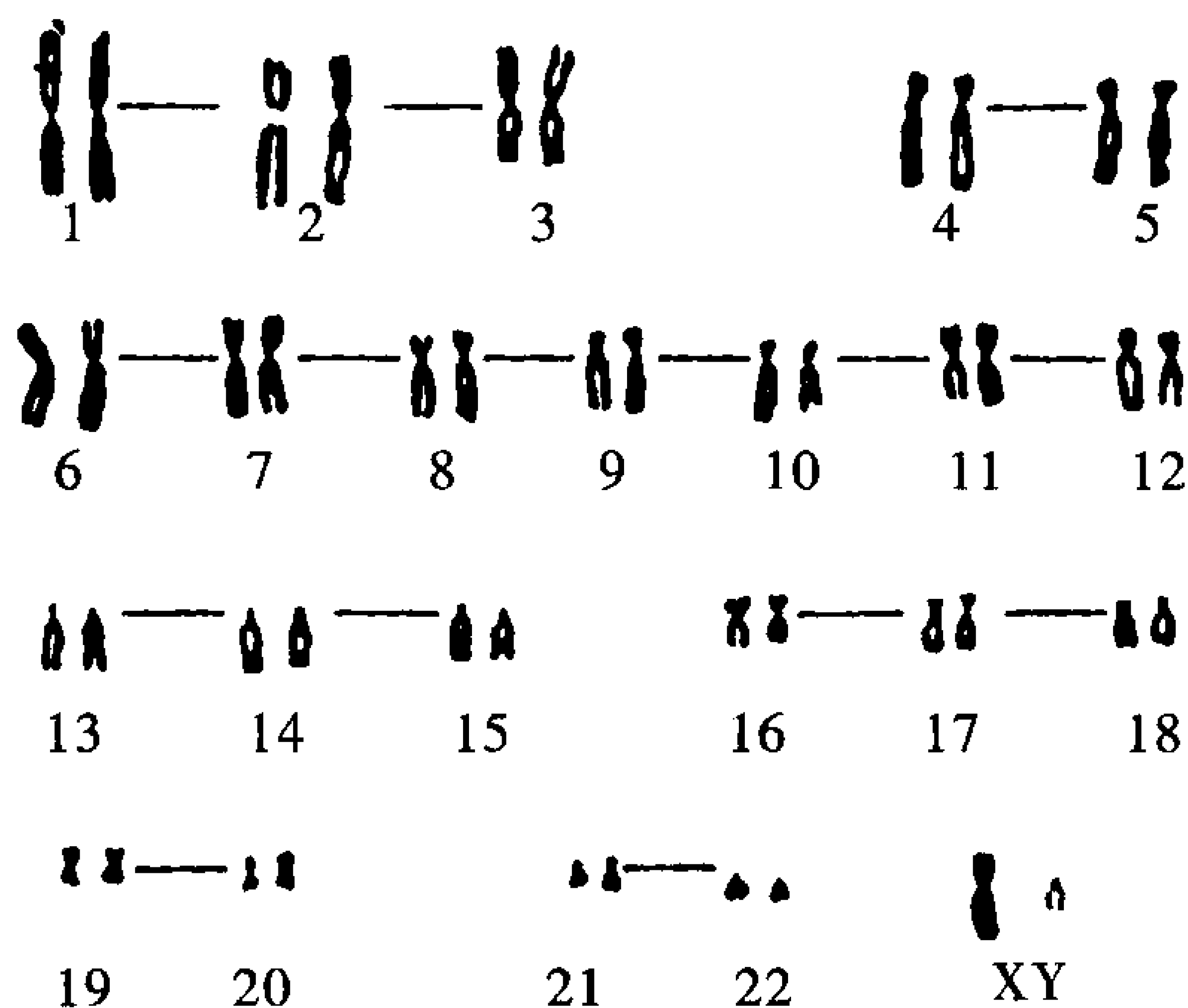


图2－23　染色体核型

表 2-1　人类染色体分组与各组形态特征

组别	染色体编号	大小	着丝粒位置	副缢痕	随体	鉴别程度
A	1~3	最大	1、3号进中;2号亚中	1号常见	无	可鉴别
B	4~5	大	亚中	无	无	不易鉴别
C	6~12;X	中等	亚中	9号常见	无	难鉴别
D	13~15	中等	近端	无	有	难鉴别
E	16~18	较小	16号近中;17、18号亚中	16号常见	无	可鉴别
F	19~20	小	近中	无	无	不易鉴别
G	21~22;Y	最小	近端	无	有	可鉴别

(二)显带技术

1968 年瑞典细胞化学家 Caspersson 首先用荧光染料氮芥喹吖因(quinacrine mustard)处理中期染色体,染色体在荧光显微镜下可观察到宽窄不一,亮度不同的带纹(band)。此后又发明了 G 带、R 带和 C 带等显带技术(图 2-24,图 2-25)。



图 2-24　正常人体细胞的显带技术模式图

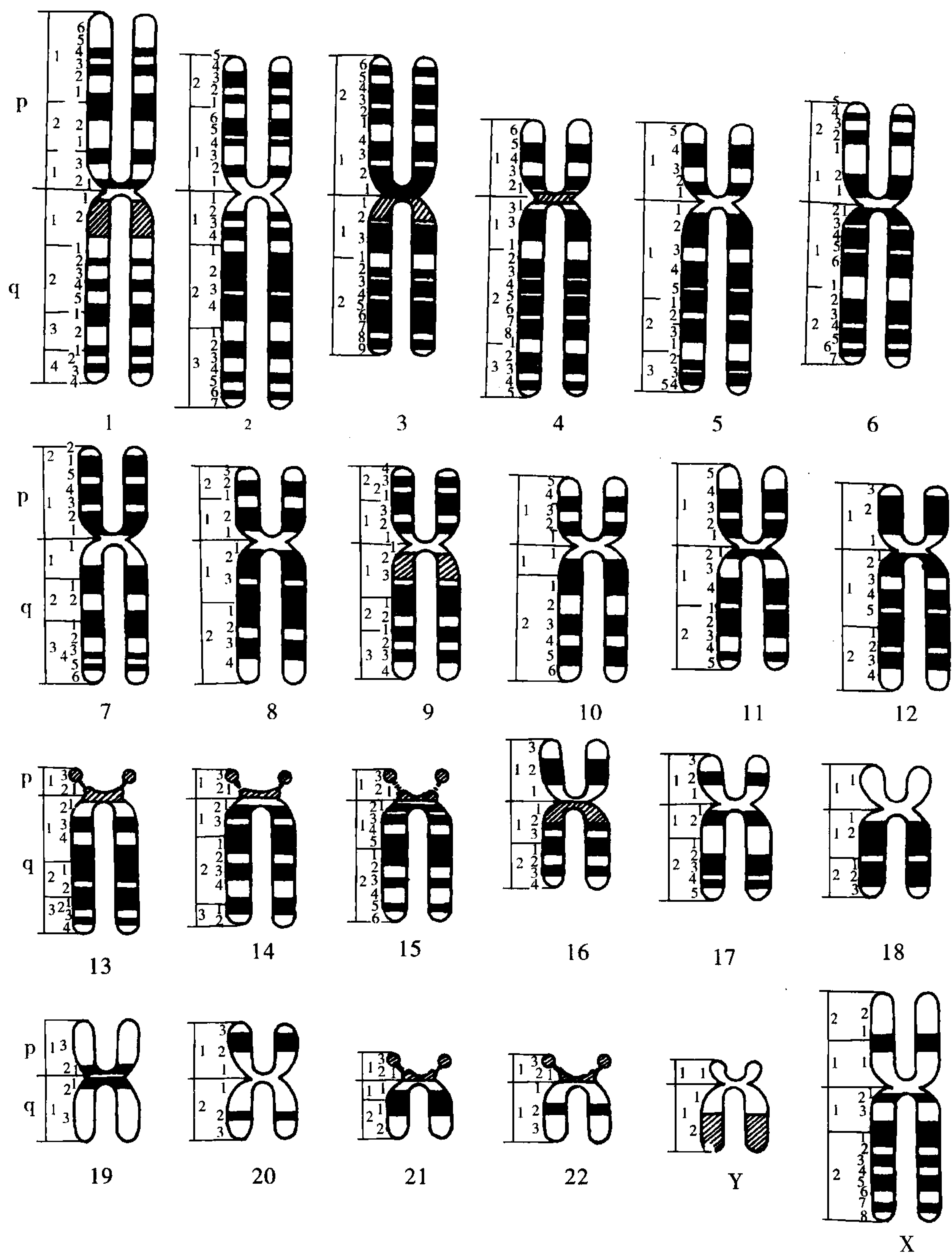


图 2-25　正常人体细胞显带核型

1. 人类细胞遗传学命名的国际体制　1978 年,制定并公布了《人类细胞遗传学命名的国际体制》(An International system for Human Cytogenetic Nomenclature,ISCN),对常染色体核型,异常核型的表达作了严格规定,提出了一些命名符号和缩写术语。

(1)界标　每条显带染色体都以其显著形态特征为界标,包括染色体两臂的末端区、着丝粒和某些明显的深染带或浅染带,是识别染色体的重要特征。

（2）区 两个相邻界标之间的染色体区段。

（3）带 显带技术处理过的染色体显示的横纹，每条染色体都是由一系列连贯的带组成，没有非带区。描述某一特定带时包括4个方面的内容：①染色体序号；②长短臂符号；③区号；④带号。例如1p31表示第1号染色体、短臂、3区、1带（图2－26）。

2. 高分辨显带染色体 人中期染色体的带纹数较少，一套单倍体染色体带纹数仅有320条带。20世纪70年代后期由于技术的改进，可以从早中期、前中期、晚中期细胞得到更长，带纹更丰富的染色。一套单倍染色体即可显550～850条或更多的带纹，即在原有的带纹上分裂出更多、更细长的带，这种分带染色体称为高分辨显染色体（high resolution banding chromosome，HRBC）。如高分辨G带技术就是在G带基础上进一步完善的。

高分辨显带的命名方法是在带之后加小数点，并在小数点之后加新的数字。称为亚带。例如：原来的1p31带被为三个亚带，命名为1p31.1、1p31.2、1p31.3。亚带1p31.3再分时，则写为1p31.31、1p31.32、1p31.33，称为次亚带（图2－27）。

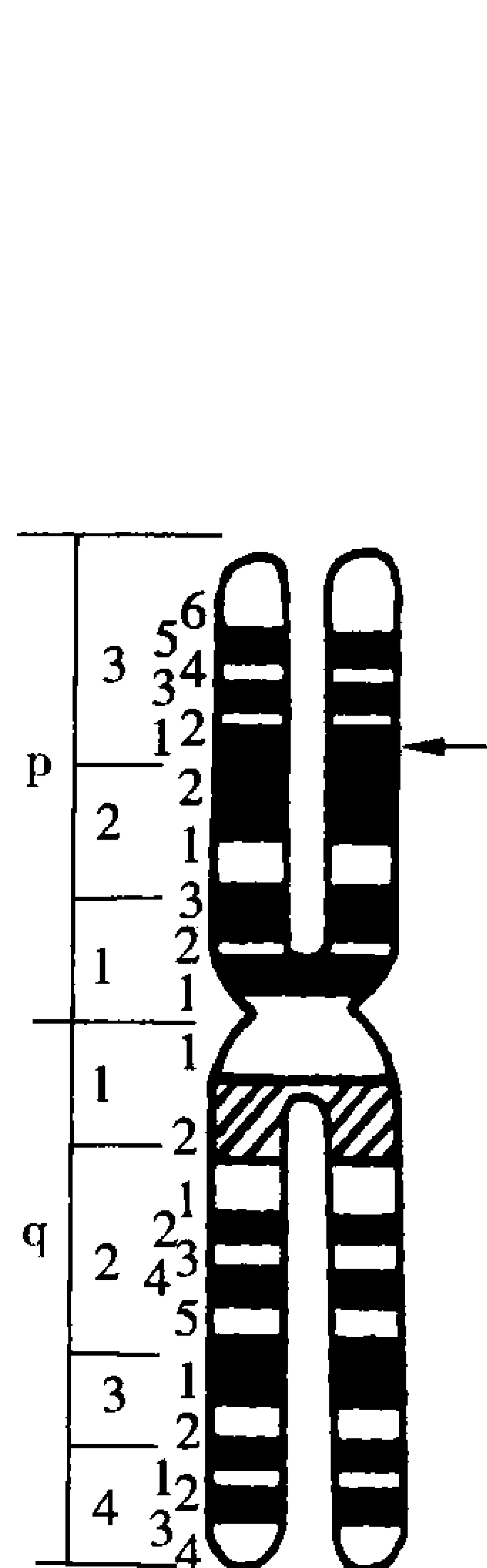


图2－26 1号染色体界、标、区、带

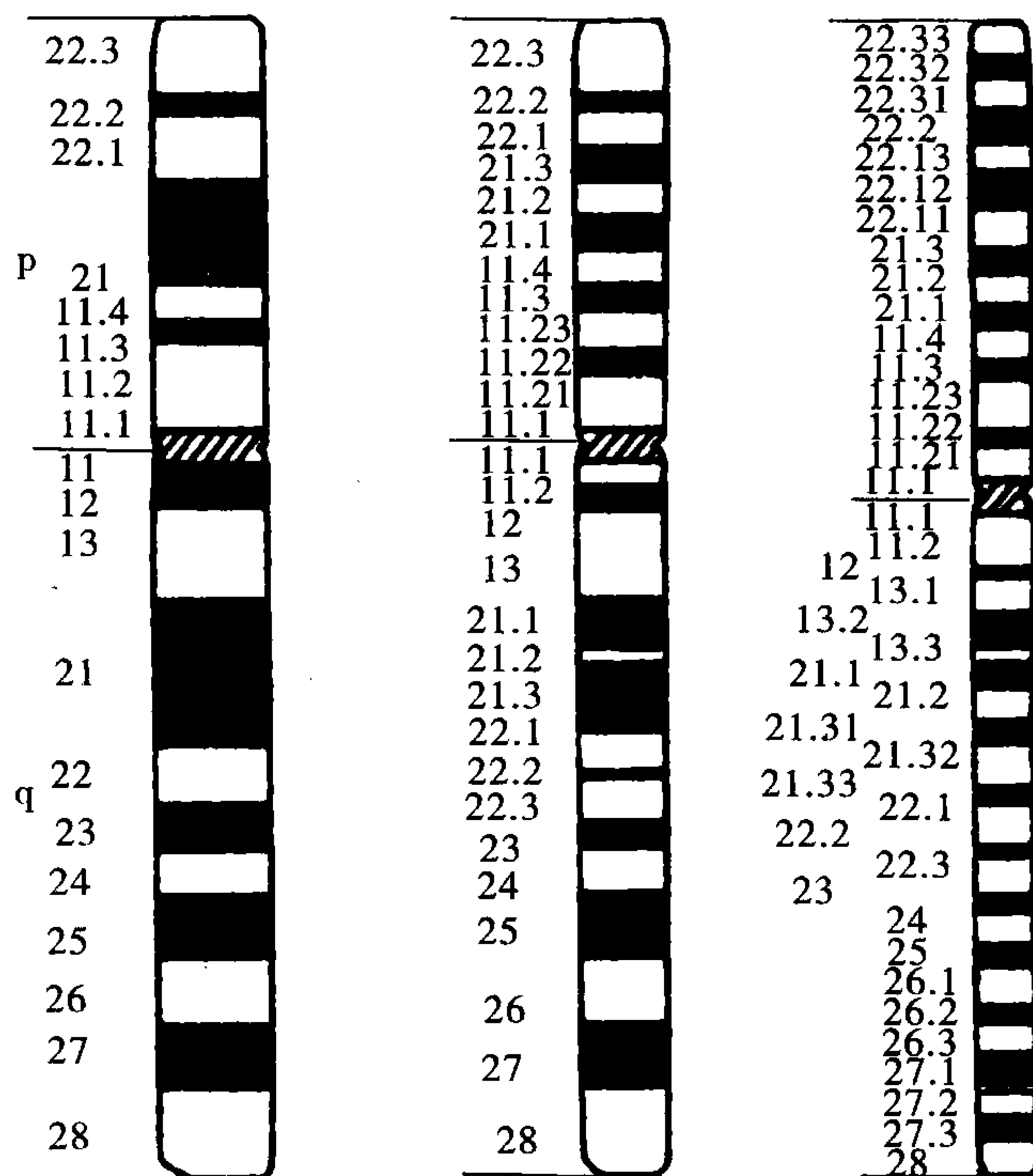


图2－27 显带及亚带表示法

二、染色质

（一）常染色质和异染色质

1. 常染色质（euchromatin） 是构成染色体DNA的主体，染色较浅，而着色均匀。在细胞分裂间期常染色质呈高度分散状态，伸展而折叠疏松。DNA复制发生在细胞周期S期的早期和中期。含单一或部分重复序列的DNA，具有转录活性，常位于间期核的中央

部分。在细胞分裂的中期,常染色质螺旋化程度极高,染色较深。

2. 异染色质(heterochromatin) 为间期核中不活跃的染色质,在细胞间期螺旋化程度较高呈凝缩状态,着色较深,含有重复 DNA 序列。其 DNA 复制较晚,很少转录或无转录活性,多分布在核膜内表面。异染色质有间期凝缩、遗传惰性(基因多不表达)、晚期复制等特点。

(二)性染色质

性染色质是性染色体在间期细胞核中的表现形式,人类性染色质有 X 染色质和 Y 染色质两种。早在 1949 年 Barr 和 Bertram 发现在雌猫的神经细胞间期核中有一个染色很深的染色质小体,而雄猫中没有。后来在大部分正常女性表皮口腔颊膜、羊水等许多组织的间期核中也找到一个特征性的、浓缩的染色质小体,而男性无。由于这种染色质小体与性别及 X 染色体数目有关,所以称为性染色质(sex - chromatin body),又名巴氏小体(Barr body)或 X 染色质。这是一种浓缩的、惰性的异染色质化的小体。1970 年 Pearson 又用荧光技术发现了 Y 染色质。

1. X 染色质 男性和女性的体细胞中,都有 22 对常染色体,而性染色体的组成有所不同,女性有两条 X 染色体,男性只有一条 X 染色体,而 Y 染色体又过于短小,那么,一些位于 X 染色体上的 X 连锁基因及其产物,在男女体细胞中是否会存在着数量上的差异呢? Lyon 提出了失活 X 染色质假说,即 Lyon 假说,其要点为:第一,正常女性的两条 X 染色体中,只有一条有转录活性,另一条 X 染色体无转录活性,这条失活的 X 染色体在间期细胞核中螺旋化呈异固缩状态,形成一个大约 1 μm 贴近核膜内缘的浓染小体。这样男、女体细胞中 X 染色体上连锁的基因产物在数量上就平衡了,这种现象的遗传机制称为剂量补偿效应(dosage compensation effect)。如果一个细胞中有 n 条 X 染色体,也只有一条有转录活性,其余的均失活形成 n - 1 个 X 染色质。因此,一个细胞中所含有的 X 染色体数 = X 染色质数 + 1。第二,X 染色体失活是随机的,失活的 X 染色体可以是来自父亲的,也可以是来自母亲的。第三,人类 X 染色体失活最早发生在胚胎发育早期(第 16 天),此后,分裂所产生的细胞都保持同样的失活特点。即如果一个细胞中失活的 X 染色体是来自父亲的,那么由它分裂的细胞都是这条父源染色体失活。

20 世纪 90 年代以来,人们对 X 染色体失活有了一些新的认识,认为并非整条 X 染色体上的所有基因均失活,在 X 染色体的短臂远端部分基因与 Y 染色体配对的区域内或处于附近的基因是可以逃避失活的。

2. Y 染色质 研究发现,正常男性个体的间期细胞,用荧光染料染色后,在间期核中,可以看到一个直径有 0.3 μm 的荧光小体,它代表 Y 染色体的一部分,称 Y 为染色质。在正常男性口腔粘膜上皮细胞中,Y 染色质的阳性率约为 70%,一个正常男性体细胞中,含有一个 Y 染色质,即:体细胞中 Y 染色质数目 = Y 染色体数目。

三、性别决定

受精卵的染色体组成是决定性别的物质基础,人类性染色体决定着性别,在精卵结合的瞬间就决定了胎儿的性别。人的体细胞中有 46 条染色体(2n = 46)。女性具有 44 条常染色体和 XX,男性具 44 条常染色体和 XY,产生比例相等的两种不同类型的精子(含 X

染色体的和含 Y 染色体的)，而女性只产生一种类型(含 X 染色体)的卵子。男女的性别是由精子的类型决定的，如果是含 Y 染色体的精子，Y 染色体上有决定睾丸形成的 SRY 基因，不论有几条 X 染色体，都将发育为男性。

【思考题】

1. 以"液态镶嵌模型"说明细胞膜的分子结构。
2. 细胞膜内外物质交换有哪些方式？它们各有何特点？
3. 简述线粒体的构造和功能。
4. 有丝分裂的特点和意义是什么？
5. 简述减数分裂的特点和意义。
6. 比较精子发生与卵子发生异同。

(李　弋)

第三章

染色体畸变与染色体病

染色体畸变是指染色体的结构或数目发生了异常的变化。染色体畸变可能是自发的,也可通过化学物质或放射线处理而诱发。染色体畸变可能涉及部分染色体的结构改变,主要有四种类型:缺失,重复,倒位和易位。一对同源染色体存在相同的结构改变称结构纯合体,若仅其中一条染色体结构发生改变叫结构杂合体。

染色体数目的改变分为两类,一类是整倍体,另一类是非整倍体。整倍体是增加或减少整套的染色体,非整倍体是增加或减少一条或几条染色体。多倍体分为同源多倍体和异源多倍体,同源多倍体部分可育,异源多倍体一般皆可育。但无论是同源三倍体还是异源三倍体都不可育。

染色体数目或结构异常引起的疾病称为染色体病(chromosomal disorder)。这类疾病的实质是染色体上的基因或基因群的增减或变位影响了众多基因的表达和作用,因而妨碍了人体相关器官的分化发育,造成机体形态和功能的异常。

第一节　染色体畸变

一、染色体畸变发生的原因

染色体的畸变(chromosome aberrations)又称为染色体突变,包括染色体结构和数目的改变。染色体结构改变导致了染色体的重排。染色体数的改变包括整套染色体的改变和单条或多条染色体的增减。基因突变在显微镜下是观察不到的,而染色体的畸变是在显微镜下是可以看到并加以区分的。

各种染色体结构的改变都必需涉及以某种方式的连接或染色体受到损伤和产生断裂。染色体的结构虽然已经有了各种模型,但还未能

达到完美无缺的程度，这样也就限制了对染色体断裂的亚显微结构变化的解释。染色体结构的改变一般是由于染色体的断裂和染色体片段的愈合（reunion）而产生的。染色体的断裂产生了黏性（injured）染色体末端，它和带有端粒的正常末端不同，具有黏性，易和其他黏性染色体末端相连接。

染色体断裂－愈合学说（breakage－restitution hypothesis）是由 Stadler 等人相继建立。这个学说认为断裂是自发的或者由诱变剂诱发，一般在原来的位置按原来的方向通过修复而重聚，此现象就称为重建（restitution）。若经重建来改变原来的结构则称为非重建性愈合即染色体重排。染色体断裂后的片段（不含着位点）丢失，留下了游离的断裂端，则称为不愈合。断裂是染色体重排发生的先决条件。发生了结构畸变的染色体称为重排染色体（rearrangement chromosome）。

染色体结构变异能导致如下四种遗传效应。①染色体重排（chromosomal rearrangements）：染色体上遗传信息的顺序排列和邻接关系会发生改变。这会影响到基因的活性和表达，从而使表型发生一定的变异和异常。②核型的改变：若产生结构纯合体就会影响到核型的改变，这是进化中产生新物种的一种途径。③形成新的连锁群：由于染色体易位会产生新的连锁关系，改变了原来的连锁群，这也是物种进化的一种途径，但对个体来说常常产生表型异常。④减少或增加染色体上的遗传物质：染色体的缺失和重复会使染色体上遗传物质增加或减少，有的也影响到整个基因组的 DNA 含量，对于个体来说会产生表型变异或畸形，但在群体上也是一种进化的重要途径，就整个的进化趋势而言，从低等到高等，从简单到复杂，基因组含量从少到多，这就涉及染色体的重复。

各种染色体数目的改变可能由于同源染色体或两姐妹染色单体未分离、细胞周期中复制次数增多等原因造成的。

二、染色体数目异常及其产生机制

在人类等二倍体生物中，一个正常配子中的全部染色体称为一个染色体组。正常人的体细胞中含有 2 个染色体组，称为二倍体（2n）。生殖细胞中含有一个染色体组，称为单倍体（n）。以正常二倍体的染色体数为标准，染色体数目的增加或减少称为染色体数目畸变。其中整组染色体的增减称为整倍性畸变（euploid abnormality），个别染色体数目的增加或减少称为非整倍性畸变（aneuploid abnormality）。

（一）整倍体畸变

整倍体畸变是指染色体整组增减的数目畸变。含有整组染色体的细胞或个体称为整倍体（euploidy）。正常体细胞是二倍体（diploidy）。减少 1 个染色体组成为单倍体（haploidy），单倍体细胞不能存活。增加 1 个染色体组成为三倍体（3n），增加 2 个染色体组成为四倍体（4n），多于二倍体的整倍体称多倍体（polyploidy）。

1. 三倍体（triploid）　细胞中有三个染色体组，核型为 69，XXX 或 69，XXY 或 69，XYY。人类全身性的三倍体是致死的，能活到出生的三倍体患儿极为罕见，存活者都是正常二倍体与三倍体的嵌合体。三倍体常见于自发流产的胚胎中。三倍体胎儿易流产的原因，一般认为是胎儿在胚胎发育过程中，细胞有丝分裂时会形成三极纺锤体（图 3－1），导致染色体在细胞分裂中，后期的分布和分配紊乱，最终造成子细胞中染色体数目异常，严

重干扰胚胎的正常发育而引起自发流产。

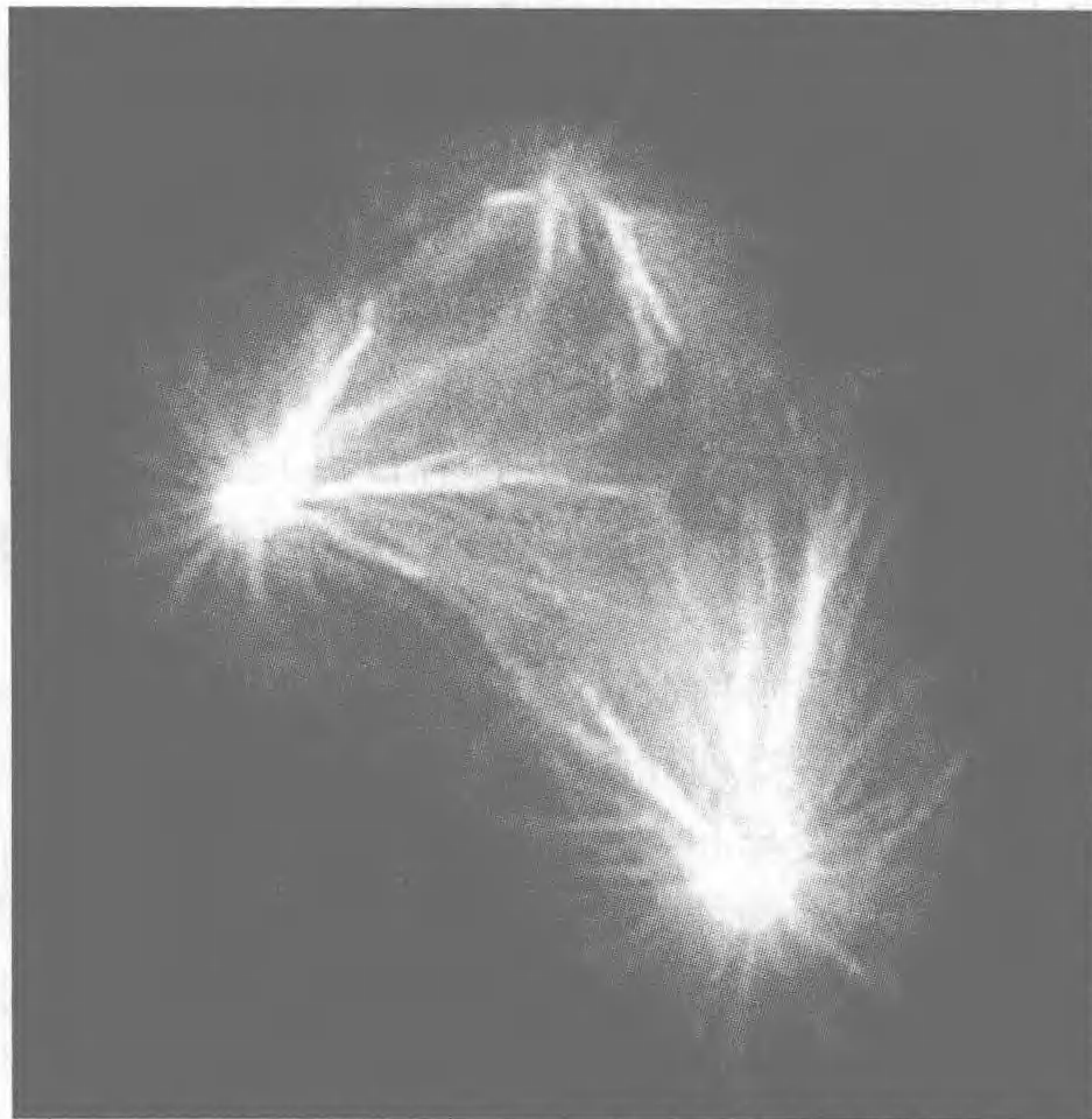


图 3-1 三极纺锤体

一般认为三倍体的形成机制为:①双雄受精,即 2 个精子和 1 个成熟卵子受精,形成三倍体的受精卵;②双雌受精,即卵子发生第二次减数分裂时,由于某种原因未形成极体,应分给极体的一组染色体留在了卵内,形成了二倍体卵子,这种卵子与正常精子受精,就形成三倍体的受精卵。

2. 四倍体(tetraploid) 细胞内具有 4 个染色体组。四倍体患者临床上极为罕见。

一般认为四倍体的形成机制为:①核内复制,是指在一次细胞分裂时,染色体不是复制 1 次,而是复制了 2 次,每条染色体形成 4 条染色体,形成四倍体,这是癌瘤细胞中较常见的染色体异常特征之一;②核内有丝分裂,是指在细胞分裂时,染色体正常地复制 1 次,但分裂中期时,核膜未消失,纺锤丝未形成,也无后期、末期的胞质分裂,结果形成四倍体。

(二) 非整倍体畸变

比正常二倍体增多或减少 1 条或几条染色体的数目畸变称为非整倍体畸变,这是一类临床上最常见的染色体异常。发生非整倍体畸变的细胞或个体称非整倍体(aneuploidy),包括亚二倍体(hypodiploidy)和超二倍体(hyperdiploidy)。亚二倍体指染色体数比正常二倍体少 1 条或几条的个体,常见的是单体;超二倍体是指染色体数比正常二倍体多 1 条或几条的个体,包括三体和多体。

1. 非整倍体畸变的类型

(1)单体(monosomy) 细胞中染色体数目为 45 条,即 $2n-1$。某号染色体少了 1 条,就构成某号染色体的单体。单体个体的细胞中,因缺少 1 条染色体而造成基因组严重失衡。可分为常染色体单体和性染色体单体。常染色体单体中,即使最小的第 21、22 号单体个体也难以存活。核型为 45,X 的女性性腺发育不全(Turner 综合征)病例是 X 染色体

的单体个体，虽有极少数可以存活，但绝大多数（约98%）在胚胎期流产。幸存的患者虽有女性表型，但也有某些畸形。

（2）三体（trisomy）　细胞中染色体数目为47条，某号染色体增加了一条（2n+1），这是人类中最常见的染色体畸变类型，可分为常染色体三体和性染色体三体。常染色体三体以13、18、21三体最常见。性染色体三体有47，XXX、47，XXY、47，XYY等。

（3）多体（polysomy）　细胞中染色体数目为48或48以上，某号染色体增加了2条或2条以上，仅见于性染色体，如48，XXXX、49，XXXXX等。不论男性或女性，随其性染色体的增多，对表型的影响程度亦随之递增。

2. 非整倍体畸变的机制

（1）染色体不分离（non-disjunction）　在细胞分裂进入中、后期时，如果某一对同源染色体或两姐妹染色单体未分别移向两极，却同时进入一个子细胞核中，结果细胞分裂后形成的两个子细胞中，一个染色体成为n+1（或2n+1），另一个则染色体成为n-1（或2n-1）。这一过程即称染色体不分离。染色体不分离可发生于配子形成时的减数分裂（第一次减数分裂或第二次减数分裂）中，称减数分裂不分离，也可发生于体细胞有丝分裂过程中，称有丝分裂不分离。

减数分裂不分离：减数分裂包括两次分裂。如果染色体不分离发生在配子形成时的第一次减数分裂过程中，即一对同源染色体联会后未分离，这样形成的成熟配子中，1/2为n+1，1/2为n-1（图3-2）。这2种类型的异常配子与正常配子受精后，就会产生三体个体或单体个体。

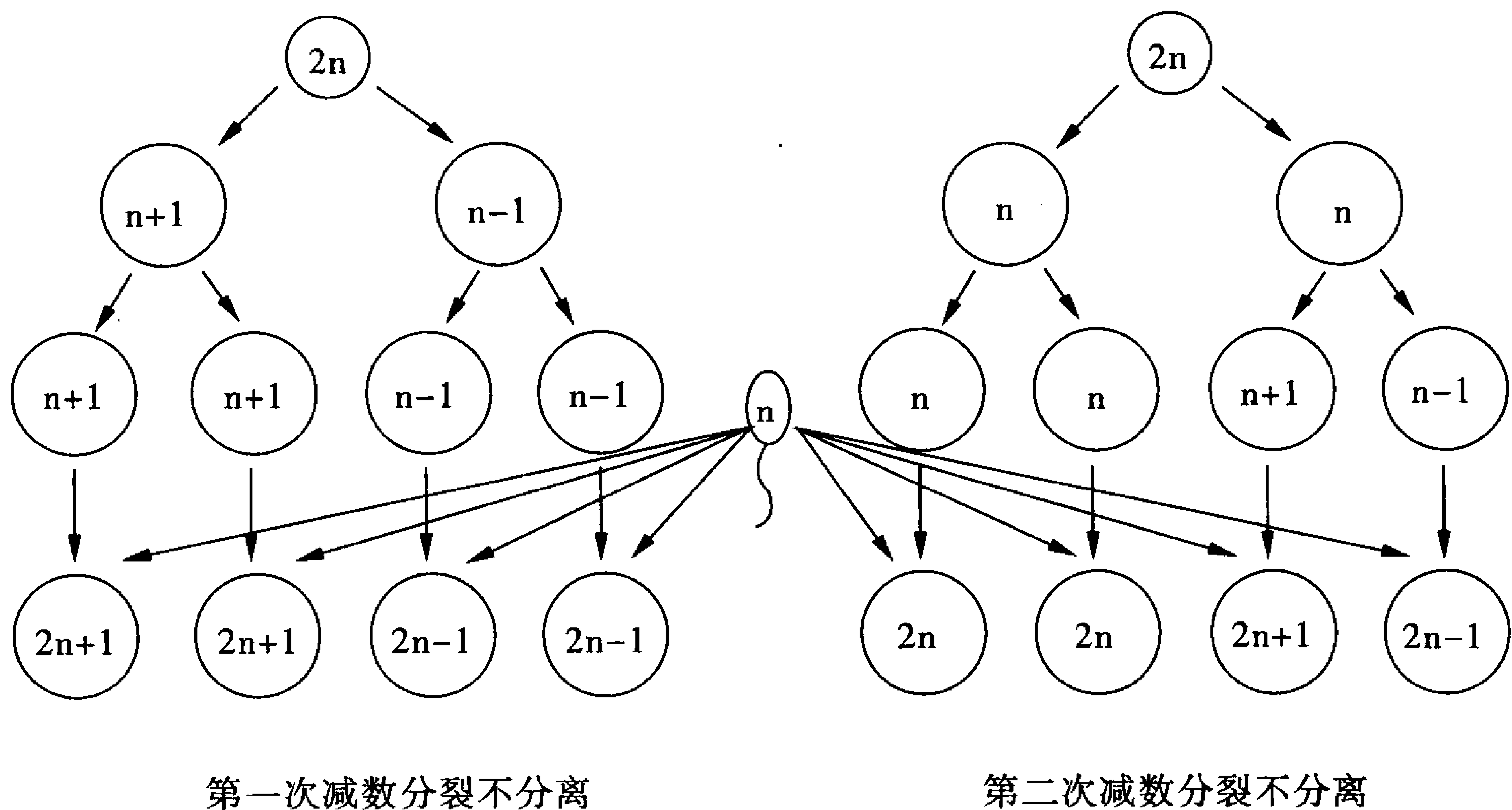


图3-2　减数分裂后期Ⅰ染色体不分离和后期Ⅱ染色体不分离

如果染色体不分离发生在配子形成时的第二次减数分裂过程中，即一对姐妹染色单体间未分离，则所形成的成熟配子中，1/2正常，1/4为n+1，1/4为n-1（图3-2）。后2种异常配子与正常配子受精后，也会形成三体个体或单体个体。实验证明，不分离多发生于第一次减数分裂过程中。

初级不分离(primary non－disjunction):父母均为正常二倍体,只是在生殖细胞形成时,由于减数分裂染色体不分离,导致受精后产生三体型患儿。次级不分离(secondary non－disjunction)由于父母一方为三体型,其生殖细胞在减数分裂时发生的不分离(图3－3)。

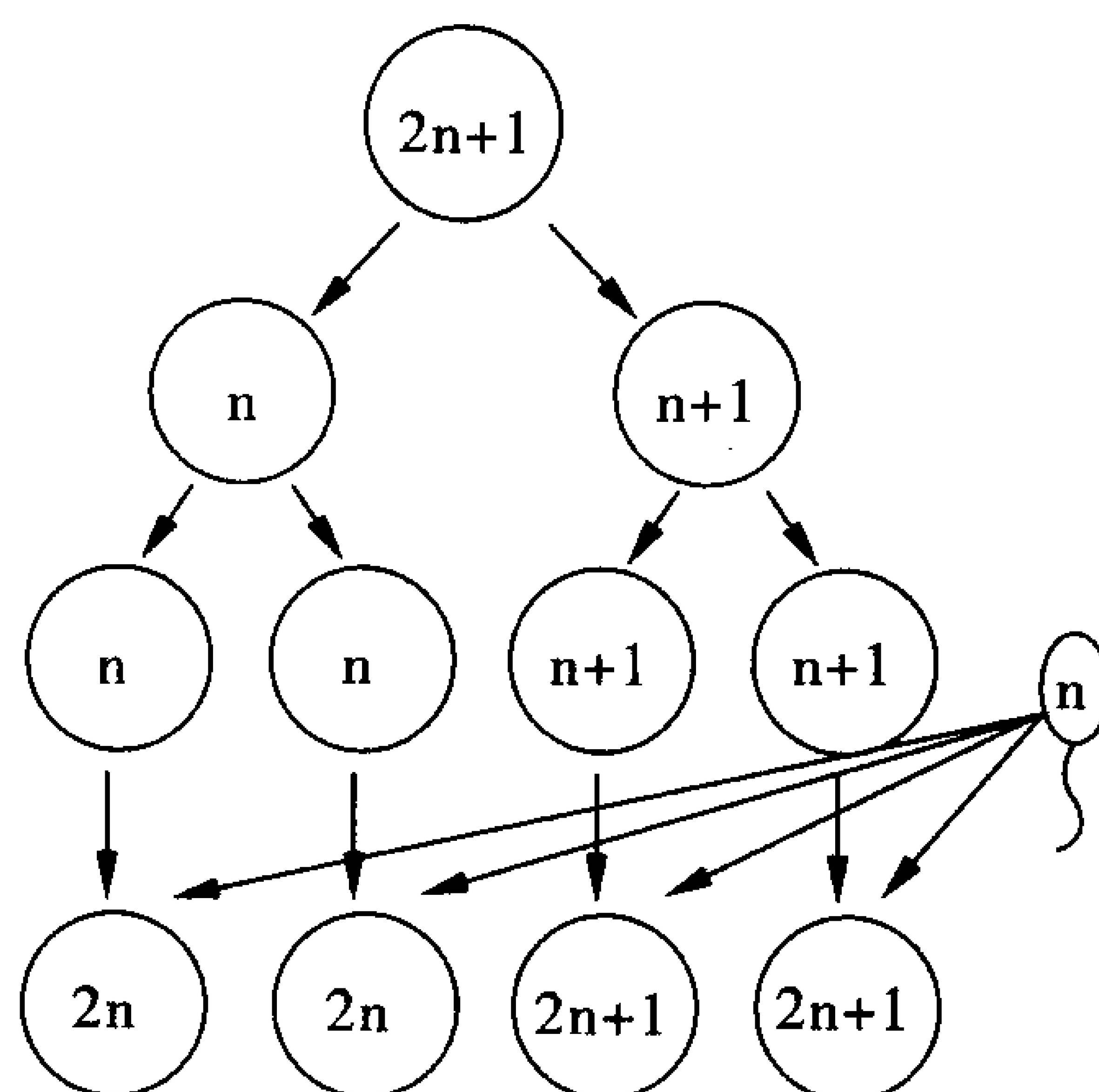


图3－3　次级不分离

有丝分裂不分离:受精卵在胚胎发育的早期阶段——卵裂期的细胞分裂中,如果发生某一染色体的姐妹染色单体不分离,将导致嵌合体的产生。嵌合体(mosaic)是指一个个体同时存在两种或两种以上核型的细胞系。

嵌合体个体中各细胞系的类型和数量比例,取决于发生染色体不分离的时期。如果染色体不分离发生在受精卵的早期卵裂过程中,则会产生由2种细胞系或3种细胞系组成的嵌合体。嵌合体中各细胞系的比例决定于发生染色体不分离的时期早晚(图3－4)。如果染色体不分离发生于受精卵的第1次卵裂中,则会形成具有2个细胞系的嵌合体:一个细胞系为超二倍体(2n＋1),一个细胞系为亚二倍体(2n－1),2种细胞系各占50%。如果染色体不分离发生于第2次卵裂中,从理论上讲,将会形成由3个细胞系组成的嵌合体,3个细胞系分别为2n、2n＋1和2n－1,三者的比例分别为50%、25%、25%。如果染色体不分离发生于第3次卵裂中,将会形成与上述相同的3种细胞系组成的嵌合体,三者的比例分别为75%、12.5%、12.5%。染色体不分离发生得越晚,正常细胞系所占的比例越大,异常细胞系所占的比例越小,临床症状就越轻。实际上,由于异常细胞的存活能力降低,嵌合体中异常细胞系的比例将低于理论比例。尤其是缺少1条常染色体的亚二倍体细胞,因不能存活而被淘汰,不能形成细胞系。所以,在临床病例中,常见的为46/47型嵌合体,极少见45/46/47三种细胞系组成的嵌合体。不过,在性染色体嵌合体中,45,X/46,XX/47,XXX、45,X/46,XY/47,XYY的核型则可见到。

(2)染色体丢失(chromosome loss)　染色体丢失是指有丝分裂后期,某一染色单体的着丝粒未与纺锤丝相连,不能移向一极参与新细胞核的形成;或者某一染色单体向一极移动时,由于某种原因行动迟缓,发生后期迟滞(anaphase lag),不能和其他染色体一起进入子细胞的核区域参与新细胞核的形成,而遗留在细胞质中,逐渐消失,结果可形成由单体和正常二倍体组成的嵌合体。

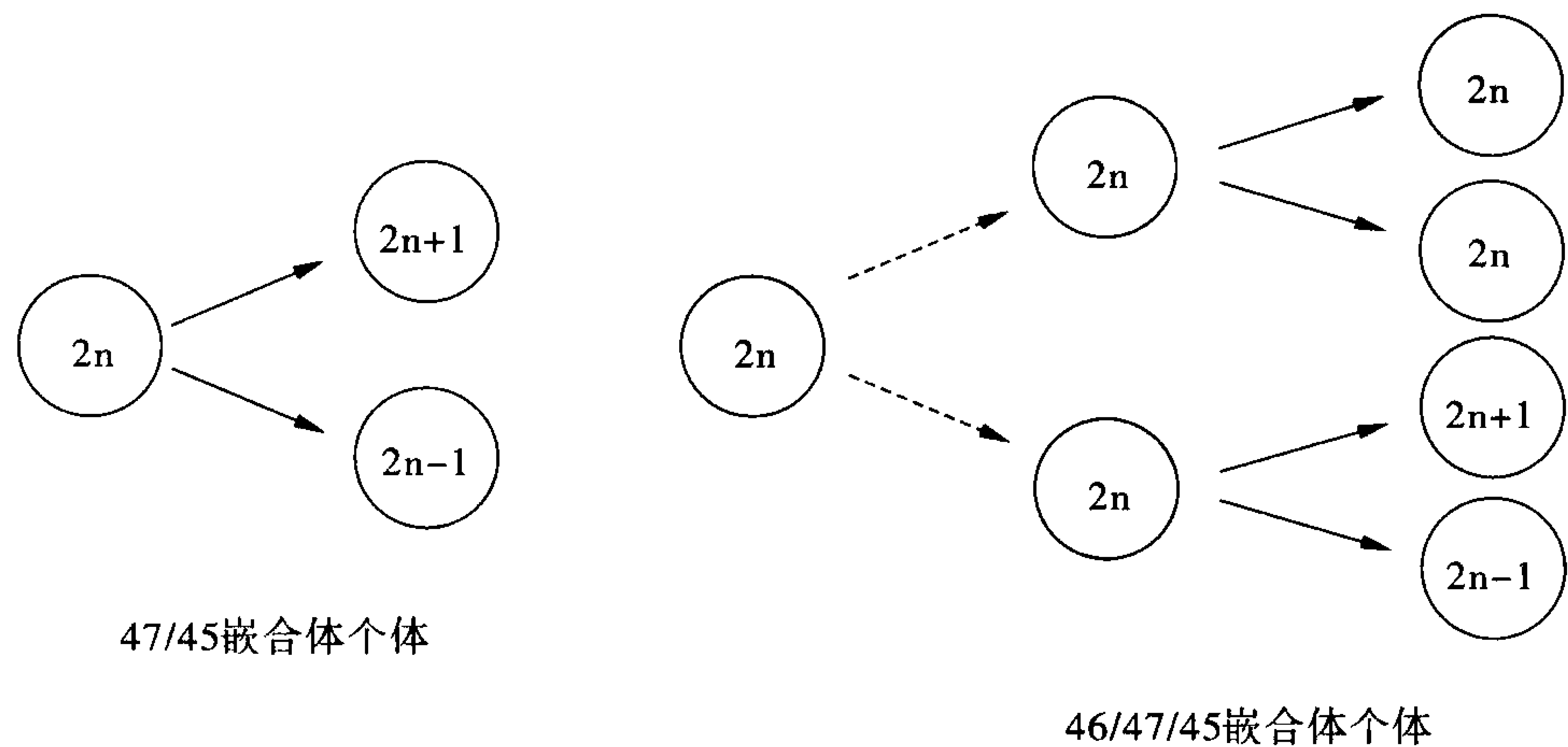


图3-4　染色体不分离(不同卵裂次数)与嵌合体的形成

三、染色体结构畸变及其产生机制

(一)染色体结构畸变的描述方法

染色体结构畸变的描述方法有简式和繁式两种。

1. 简式　这种方式只标出发生了结构畸变的染色体的断裂点。按照国际规定具体描述方法是:先写明染色体数目,性染色体组成,然后用一个字母或三联字母符号表示重排方式,再在括号内写明畸变染色体的号数,最后在另一括号内写明断裂点。如46,XX,del(1)(q21)表示染色体数为46,性染色体为XX,第1号染色体缺失,断裂点在长臂的2区1带。

2. 繁式　简式中所用的规定在繁式中仍然适用。不同的是繁式更加详细,染色体的结构改变用重排染色体的带的组成表示,即在最后的括号里,不仅注明断裂点,而且描述重排染色体的带的组成。如上面描述的简式核型,用繁式描述为46,XX,del(1)(pter→q21:),表明第1号染色体长臂的2区1带发生断裂,其末端断片丢失,重排的染色体由1号染色体的短臂末端至长臂的2区1带组成。描述重排染色体时,一般是从短臂端开始到长臂端,无短臂端时,顺序相反。

(二)染色体结构畸变的类型

临床上较常见的染色体结构畸变主要有缺失、倒位、易位、重复。

1. 缺失　缺失染色体臂发生断裂,断片未发生重接而丢失称缺失(deletion,del)。按断裂和丢失的部位不同分末端缺失和中间缺失。

(1) 末端缺失(terminal deletion)　一条染色体的臂发生断裂后未发生重接,而形成一条末端缺失的染色体和一个无着丝粒片段,后者因不与纺锤丝相连而在分裂后期不能向两极移动而滞留在细胞质中,因而经过一次分裂后造成有着丝粒节段丢失了部分遗传物质(图3-5)。这种情况称末端缺失。

（2）中间缺失（interstitial deletion） 一条染色体的同一臂发生两次断裂后，两个断裂点之间的片段丢失，近侧断端与远侧断端重接形成中间缺失的染色体（图 3－5）。

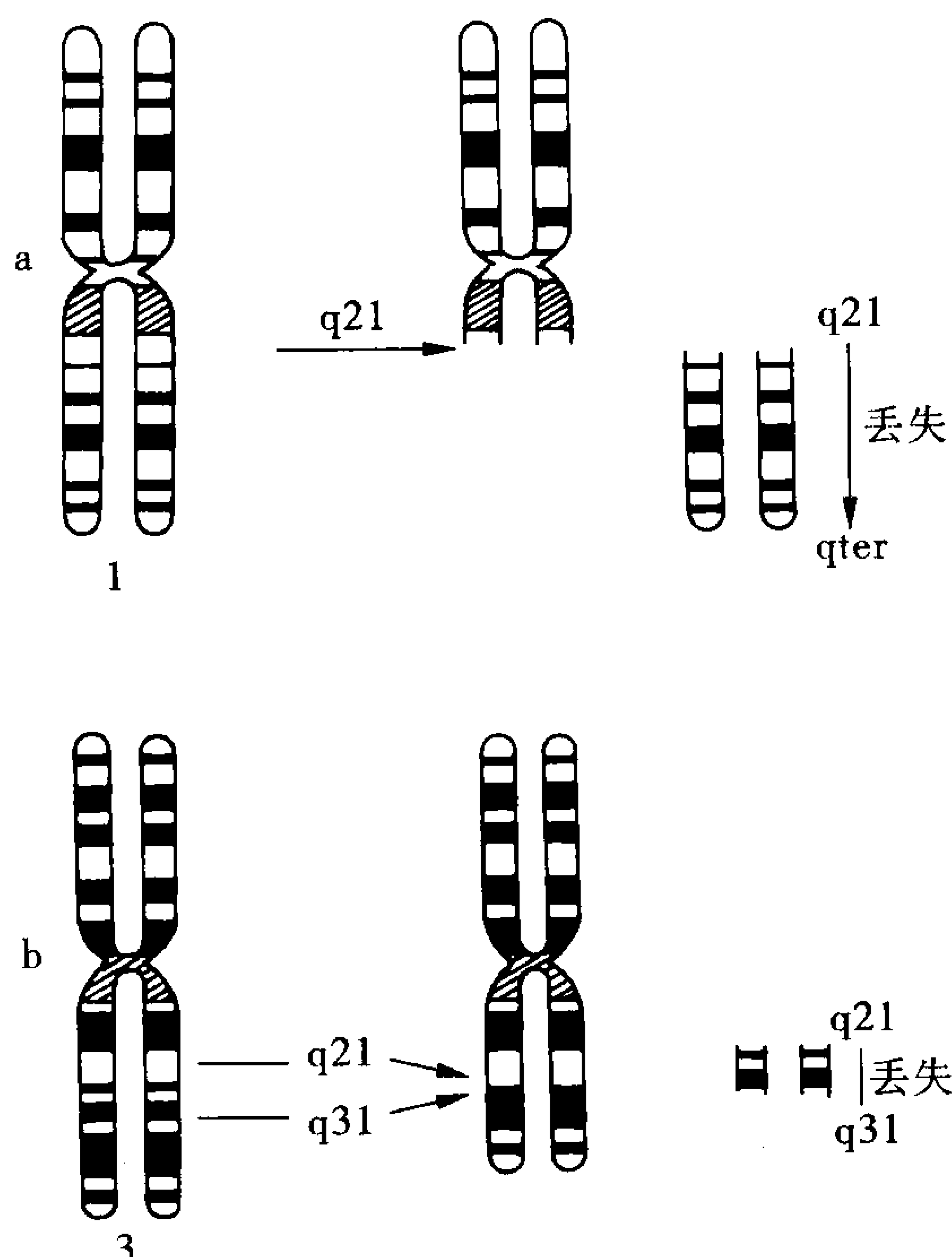


图 3－5 末端缺失和中间缺失

缺失引起的表型效应与染色体丢失片段的大小及丢失片段上所具有的基因性质有关。一般说来，丢失的片段越大，缺失的基因越多，表型效应越明显。但有时丢失的片段虽不大，可是带有重要基因，也可造成非常严重的遗传效应。

2. 倒位 倒位一条染色体发生 2 处断裂，中间的断片倒转 180°后又重新连接起来，称为倒位（inversion，inv）。倒位按发生部位分为臂内倒位和臂间倒位。

臂内倒位（paracentric inversion）：是指倒位的片段在染色体的长臂或短臂内，不涉及着丝粒（图 3－6）。某一染色体臂内发生两次断裂后，所形成的中间片段旋转 180°后重接。此二带之间的片段旋转 180°后重接，尽管没有带的增加或减少，但带的顺序发生了改变。

臂间倒位（pericentric inversion）：一条染色体的长臂和短臂各发生一处断裂后，断裂点之间的片段旋转 180°后重接。倒位的片段含有着丝粒（图 3－6）。

3. 易位 从某条染色体上断裂下来的断片连接到了另一条染色体上称易位（translocation，t）。根据重接的部位和方式不同，易位可分为多种类型。

（1）单方易位 2 条非同源染色体各发生一处断裂，仅一条染色体的断片接到另一条染色体上，另一断片未发生连接而丢失，这称为单方易位。单方易位发生在配子发生中，将产生染色体部分缺失和部分重复的配子。由此产生的子代将成为部分单体型个体和部分三体型个体。

（2）相互易位　2条非同源染色体各发生一处断裂，其断片相互交换后重接而形成2条结构重排的染色体，称为相互易位（图3－7）。这是一类较多见的染色体结构畸变。相互易位在临床上较常见，如果易位的两条染色体在断裂点重接，没有发生片段的丢失或增加，这种相互易位称为平衡易位。相反，如果出现片段的丢失或增加，则为非平衡易位。可以通过比较染色体的断裂点和重接点是否一致而确定是否为平衡易位。

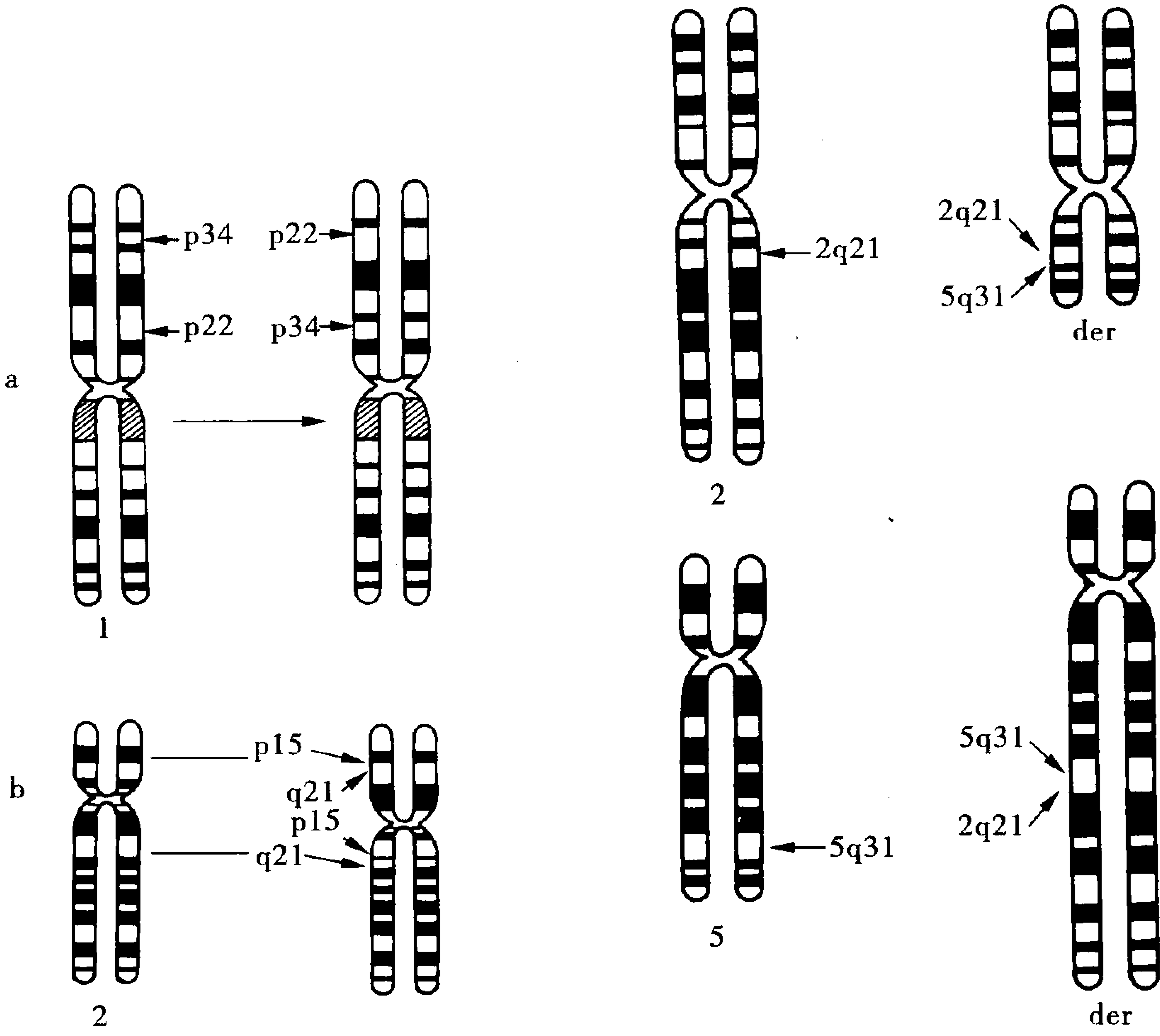


图3－6　臂内倒位和臂间倒位　　图3－7　相互易位

（3）罗伯逊易位（Robertsonian translocation，rob）　是只发生于近端着丝粒染色体之间的一种易位形式。2条近端着丝粒染色体在着丝粒处发生断裂，断裂后2条染色体的长臂在着丝粒处相接，形成一条大的亚中（或中央）着丝粒染色体，它含有原来2条染色体的大部分遗传物质；而2个短臂可融合成一个有着丝粒的小染色体，或不发生融合而散在于细胞中，随后由于不稳定而逐渐丢失（图3－8）。发生罗伯逊易位的2条近端着丝粒染色体，因其断裂点常发生在着丝粒处，重接点也在着丝粒处，故罗伯逊易位又称着丝粒融合。

罗伯逊易位保留了2条染色体的整个长臂，缺少2条短臂，但因近端着丝粒染色体短臂上的基因在细胞内为中度重复序列，丢失一部分这样的基因并不影响表型，因此，携带上述易位的个体表型正常，也称为平衡易位携带者。

4. 重复　重复（duplication，dup）是指在一条染色体上某一片段出现2份或2份以上的结构异象，可分为：正位重复（dir dup）即重复节段与原方向一致；倒位重复（inv dup）即

重复节段与原方向相反。重复引起的表型效应比缺失稍缓和，若重复片断较大，也会影响个体出现异常表型，严重时可造成死亡。

5. 环状染色体（ring chromosome） 当一条染色体的长、短臂同时各发生一次断裂，含有着丝粒节段的长、短臂断端相接，形成环状染色体。无着丝粒的断片丢失，带有着丝粒的染色体两个断端相接（图3-9）。

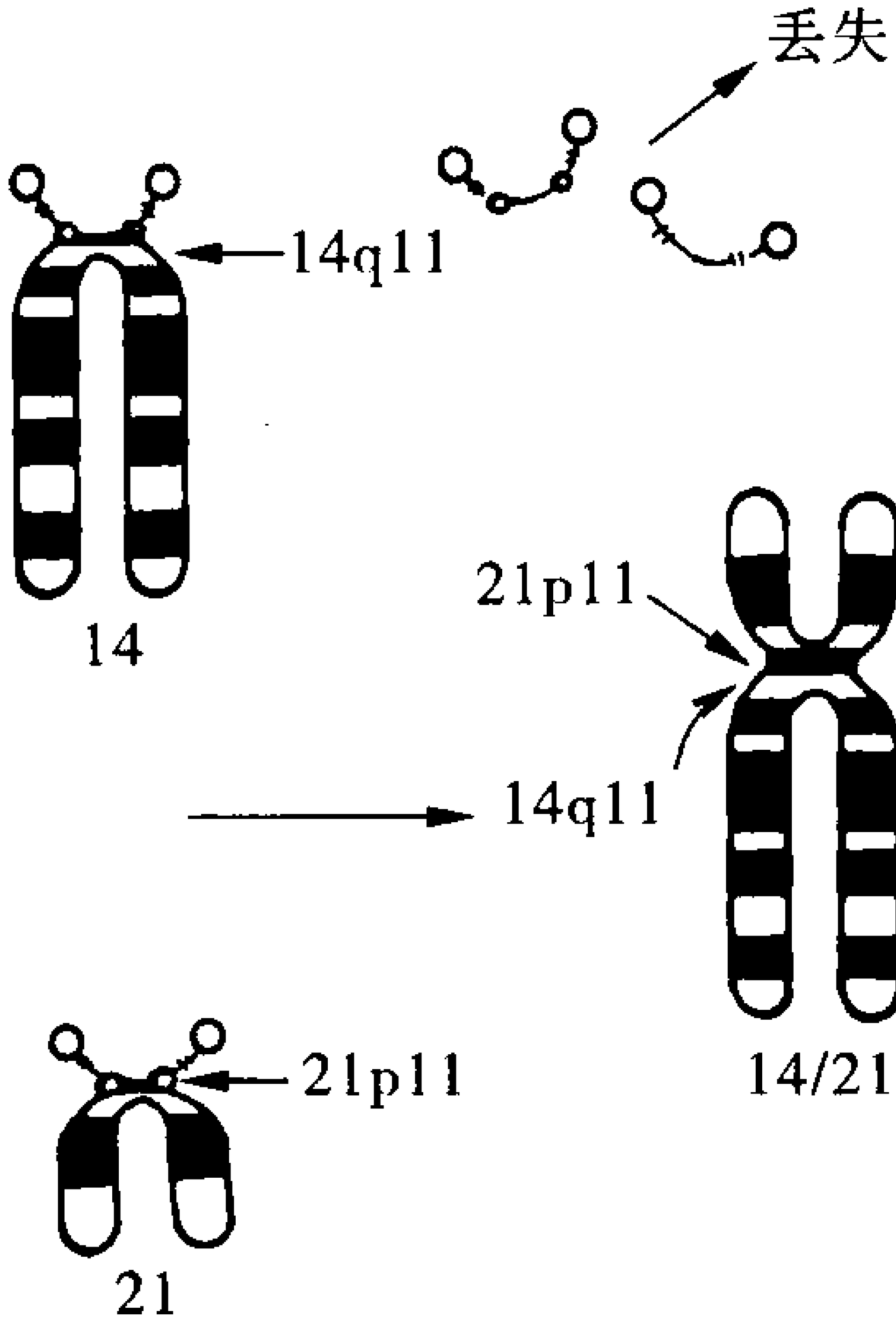


图3-8 罗伯逊易位

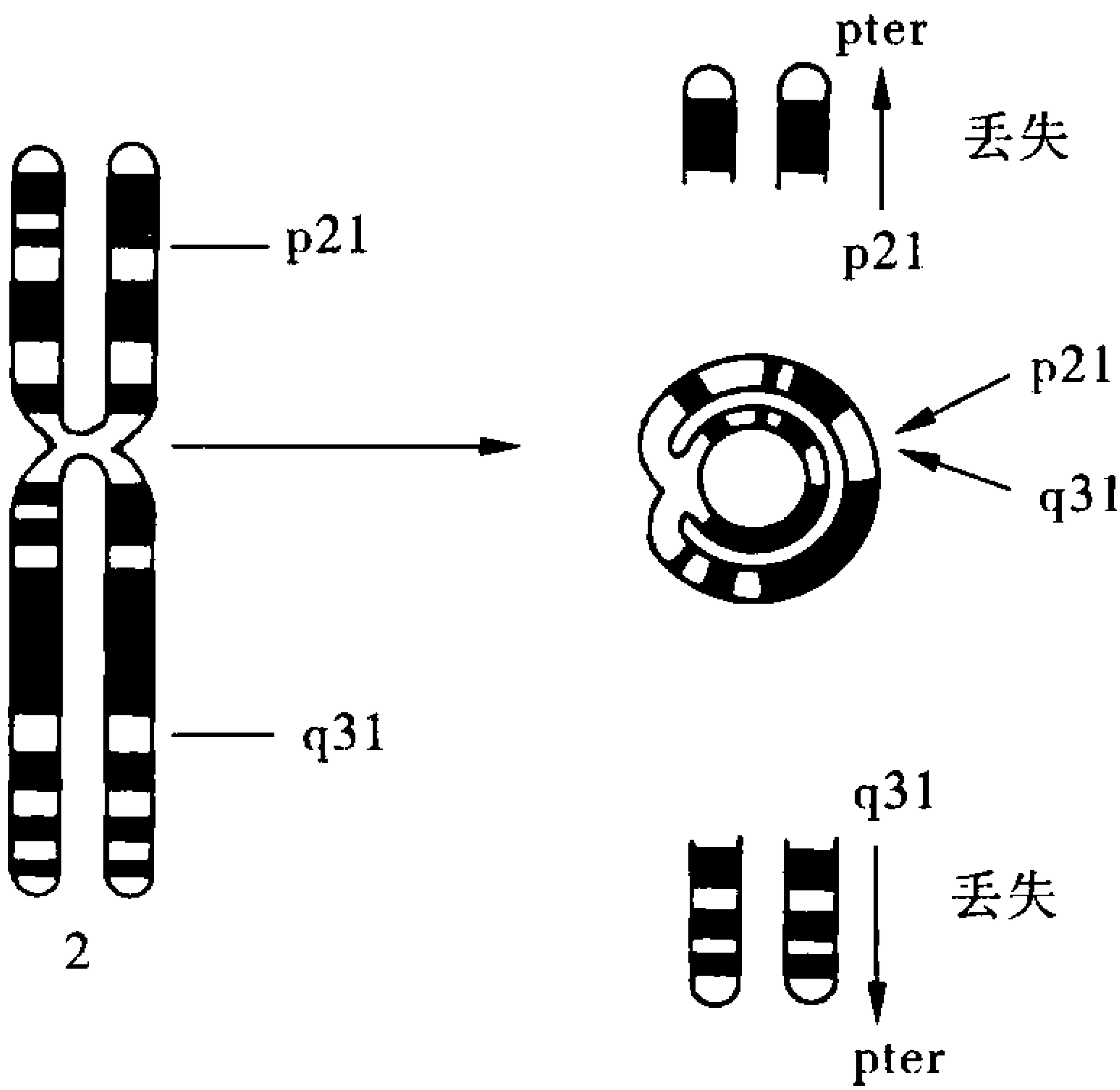


图3-9 环状染色体

6. 等臂染色体 等臂染色体（isochromosome）一般是由于着丝粒分裂异常造成的。在正常的细胞有丝分裂中期时，连接两姐妹染色单体的着丝粒进行纵裂，形成两条各具有长、短臂的染色体。如果着丝粒发生横裂，就将形成两条等臂染色体。

7. 双着丝粒染色体 双着丝粒染色体（Dicentric chromosome）：两个染色体片段融合的产物，每一片段都有一个着丝粒，通常稳定，在减数分裂中当两个中心粒向两极运动时被拉断（图3-10）。

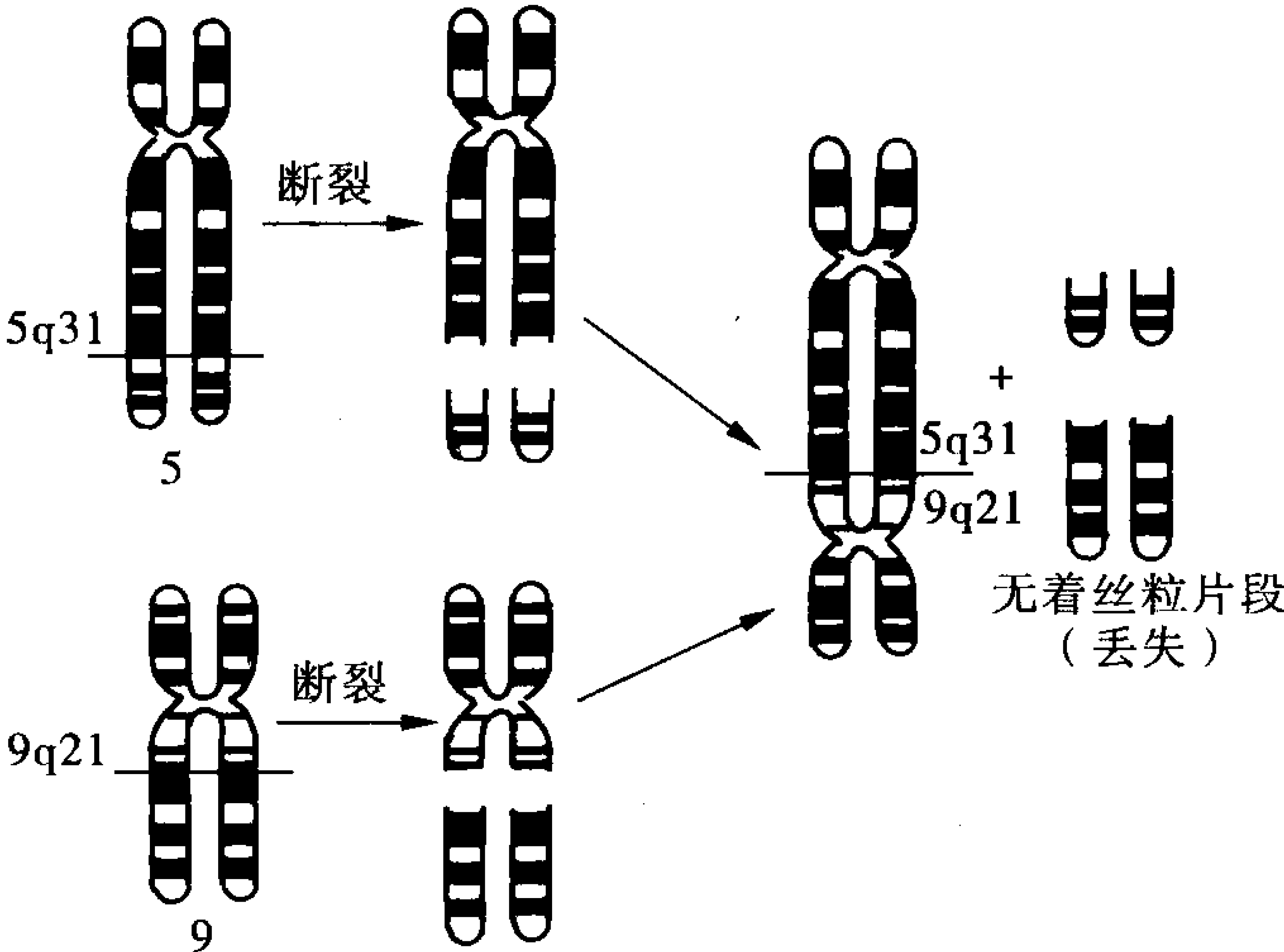


图3-10 双着丝粒染色体

四、染色体畸变的分子细胞生物学效应

染色体畸变后形成的衍生染色体，有些衍生染色体从基因的剂量角度来看没有改变称为“平衡的”；而有些衍生染色体基因的剂量改变，或者增多或者减少称为“不平衡的”。“平衡的”衍生染色体因为基因剂量没有改变，一般表型正常；“不平衡的”衍生染色体因为基因剂量改变，一般表型异常。不论是“平衡的”还是“不平衡的”衍生染色体，都可能引起分子细胞生物学效应。

（一）倒位

倒位仅使倒位片段的基因顺序发生改变，并不引起基因数量的改变。具有倒位染色体的个体即倒位携带者，一般表型并无异常。只是在个别情况下，如果断裂点破坏了该位点上的基因就会导致疾病的发生。但在形成生殖细胞的减数分裂过程中，倒位可影响同源染色体的配对，发生倒位的染色体只有形成其特有的倒位环才能与其正常的同源染色体配对。

臂内倒位的个体在形成生殖细胞时，同源染色体配对形成倒位环，如果在倒位环内出现奇数次非姐妹染色体间互换，将形成4种类型的生殖细胞：一种得到正常染色体，一种得到倒位染色体，另两种由于倒位染色体和正常染色体之间发生了互换，而形成无着丝粒染色体和双着丝粒染色体（图3－11）。

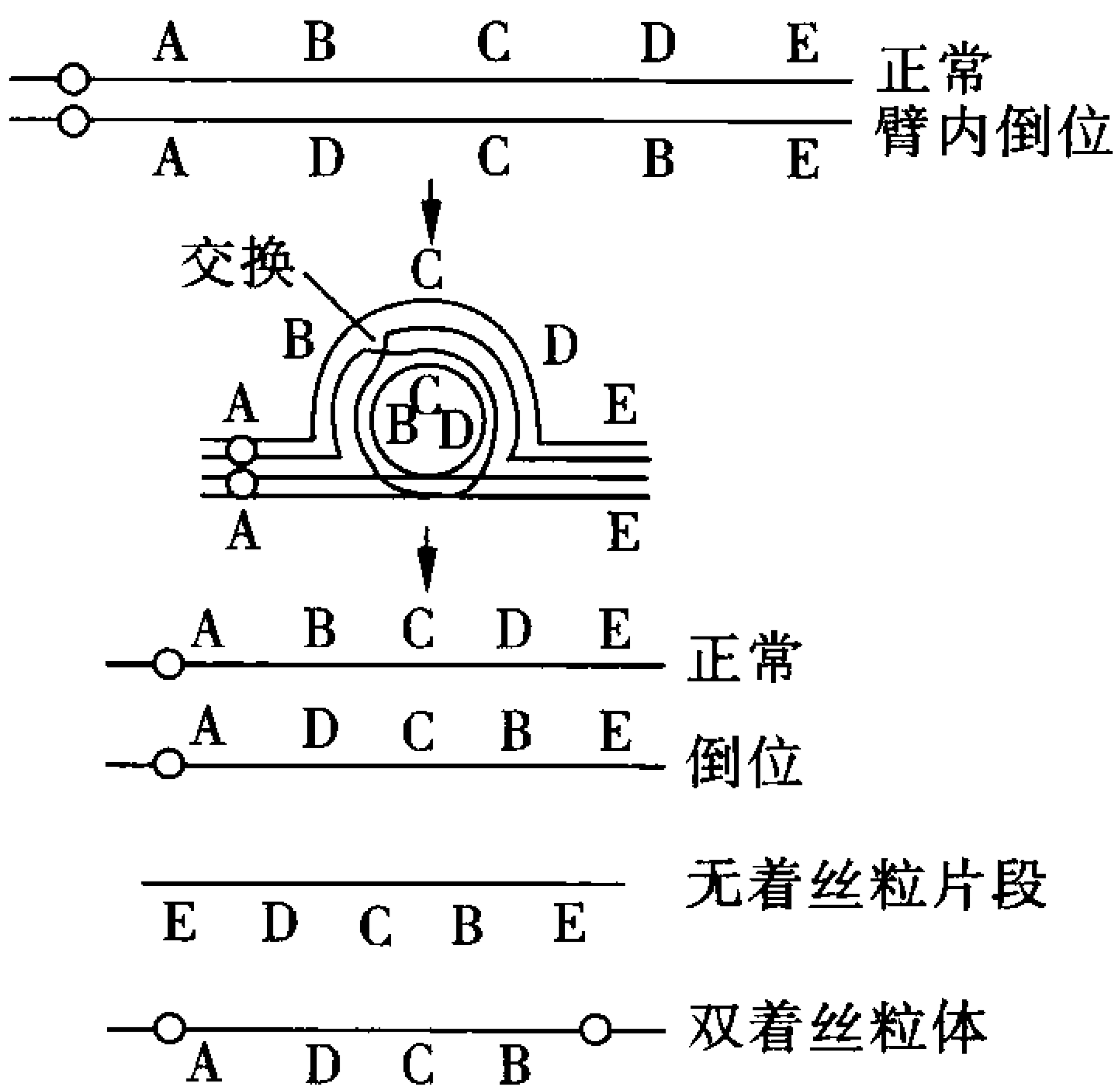


图3－11　臂内倒位染色体在减数分裂时的遗传效应

臂间倒位个体的倒位染色体在形成生殖细胞的减数分裂过程中，根据同源染色体配对原则，将形成特有的倒位圈。并且经过倒位圈内的奇数次交换，可形成四种不同配子：一种为携带正常染色体，一种携带倒位染色体，另两种由于倒位片段和另一正常染色体的相应片段发生了互换，而形成两种均带有部分重复及部分缺失的染色体。如果这些配子与正常生殖细胞受精，将形成4种类型的子代。

如一对夫妇一方为某号染色体臂间倒位携带者，形成生殖细胞时倒位染色体形成倒位环，着丝粒在倒位环内，经过倒位环内的一次交换，理论上就会形成4种不同的生殖细

胞:一种正常,一种具有倒位染色体,另外两种分别具有部分重复和部分缺失的染色体(图3-12)。后两种异常的生殖细胞受精后,往往导致受精卵或胚胎致死或致畸。

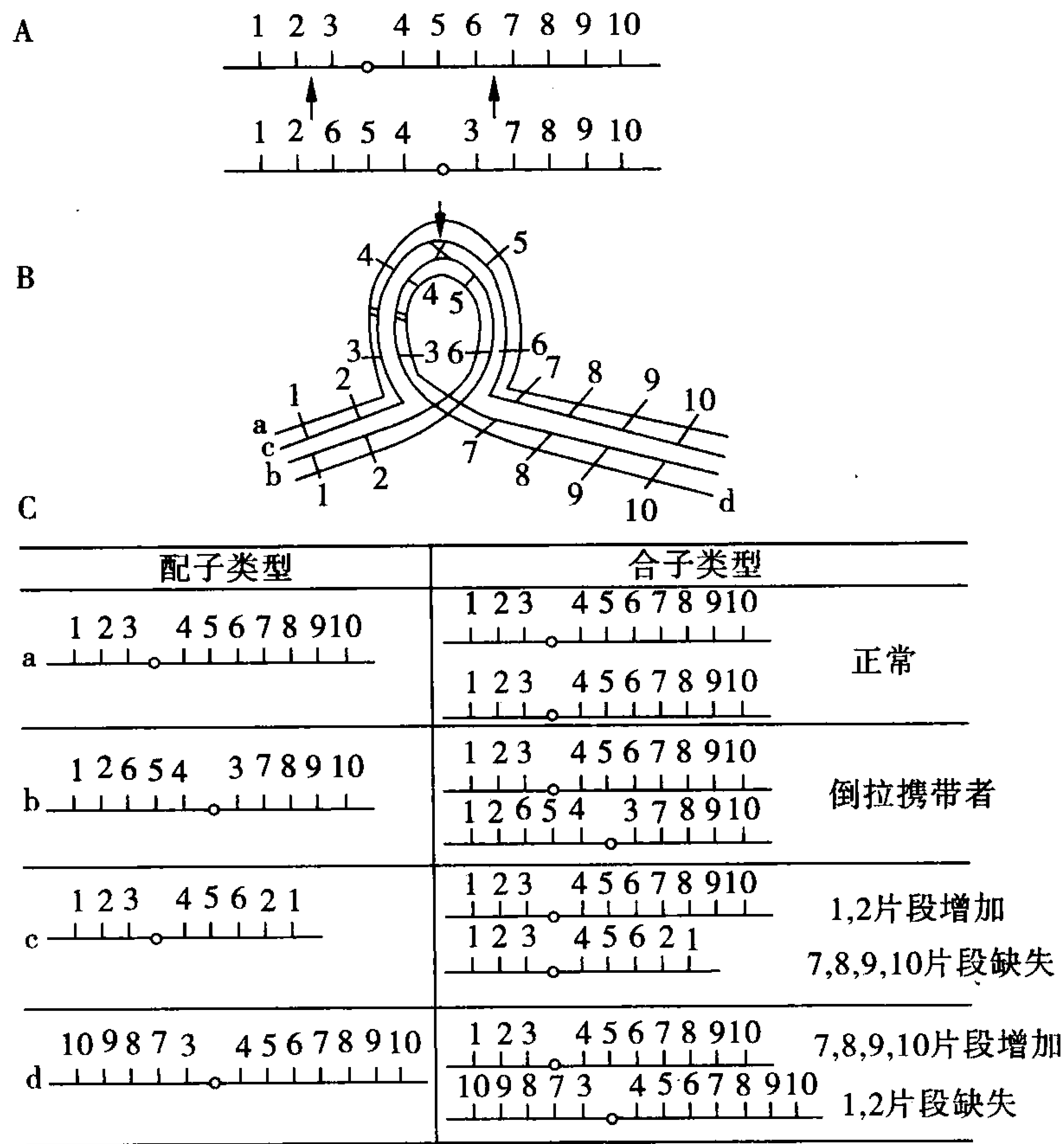


图3-12 臂间倒位及臂间倒位携带者的遗传效应

(二) 易位

若两个相互易位的片段中有一个含有着丝粒,易位后将形成一个双着丝粒染色体和一个无着丝粒片段,此种易位称不平衡易位。不平衡易位所形成的染色体在细胞有丝分裂时不稳定,无着丝粒片段由于在细胞分裂时,无法与纺锤丝连接而导向两极,因而很快从分裂细胞中丢失;双着丝粒染色体在细胞分裂后期,可形成染色体桥,同样阻碍细胞分裂,导致细胞死亡。

通常携带平衡易位的个体表型正常,但在其生殖细胞发生时,按同源染色体配对原则,易位染色体和正常染色体配对形成四射体结构(图3-13)。至后期Ⅰ时,相关染色体可进行对位分离和邻位-1分离、邻位-2分离以及3:1分离,结果可形成18种配子。其中,仅有一种配子是正常的,一种是平衡易位的,其余16种都是不平衡的。这些不平衡的配子受精后,将形成单体或部分单体、三体或部分三体(表3-1)的合子而导致流产、死胎或畸形儿。

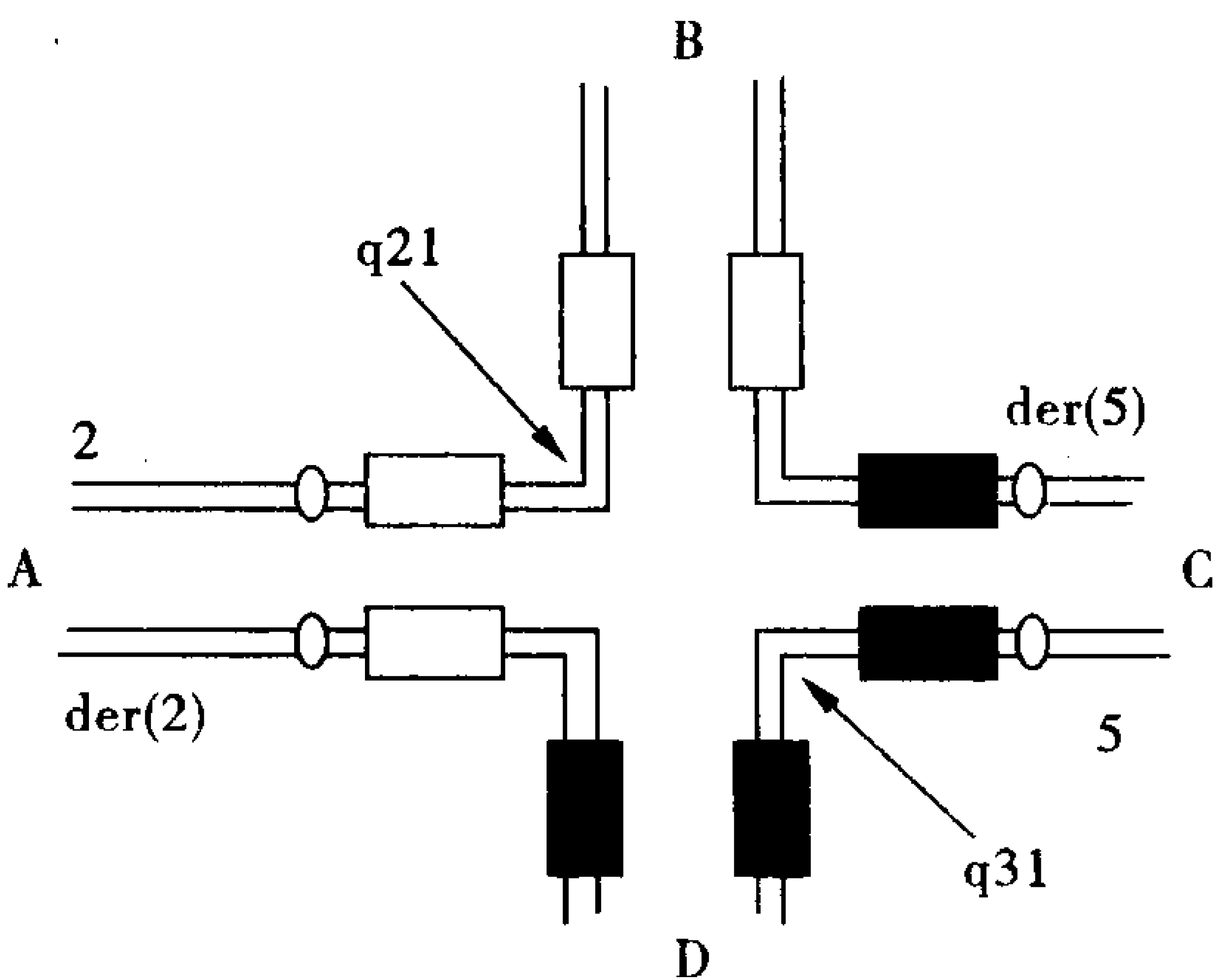


图 3-13　相互易位染色体在中期 I 形成四射体图解

表 3-1　相互易位携带者产生的 18 种配子及与正常配子受精后的合子类型

分离后配子类型		与正常配子受精后产生的合子类型
对位	AB　CD	46,XX(XY)
	AD　CB	46,XX(XY),-2,-5,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
邻位 1	AB　CB	46,XX(XY),-5,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD　CD	46,XX(XY),-2,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
邻位 2	AB　AD	46,XX(XY),-5,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB　CD	46,XX(XY),-2,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	*AB　AB	46,XX(XY),+2,-5
	*CD　CD	46,XX(XY),-2,+5
	*CB　CB	46,XX(XY),-2,-5,+2der(5),t(2;5)(q21;q31)
	*AD　AD	46,XX(XY),-2,-5,+2der(2),t(2;5)(q21;q31)
3:1	AB CB CD	47,XX(XY),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD	45,XX(XY),-2,-5,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB CD AD	47,XX(XY),-2,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AB	45,XX(XY),-5
	CD AD AB	47,XX(XY),+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB	45,XX(XY),-2,-5,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD AB CB	47,XX(XY),-5,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	CD	45,XX(XY),-2

*着丝粒与互换点之间发生交换

（三）环状染色体

环状染色体的效应除来自两个染色体末端基因丢失外，更重要的效应来自环状染色体的不稳定性。在这种情况下，在中、后期就会形成带有两个着丝粒的大的环状染色体。因后期着丝粒向不同的方向迁移，染色体环就会被拉断。如果断裂是不对称的，则两个子细胞中某些区段或是丢失或是重复。

第二节 染色体病

一、染色体病发病概况

染色体病（chromosomal disease）是指染色体数目畸变或结构畸变而引起的疾病。染色体是遗传物质——基因的载体。人类单倍体染色体组上有 30 000 个左右的结构基因，即使按平均计算，每条染色体上也约有上千个基因。各染色体上的基因又有严格的排列顺序。因此，染色体一旦发生畸变，必然导致许多基因的增加、缺失或位置的移动，从而产生由这些基因改变所引起的一系列异常表现。这类疾病的实质是染色体上的基因或基因群的增减或变位影响了众多基因的表达和作用，严重地破坏了基因的平衡状态，因而妨碍了人体相关器官的分化发育，造成机体形态和功能的异常。染色体病常表现为具有多种畸形的综合征，故又称染色体畸变综合征（chromosome aberration syndrome）。这些综合征涉及多发畸形、生长发育迟缓和智力低下，此外，还可见到一些特征性的皮肤纹理改变。染色体畸变还将导致胎儿死产或流产。外表正常的染色体易位携带者，他（她）们所携带的异常染色体是造成子代流产、死产、新生儿死亡和先天畸形的重要原因。目前已发现的人类染色体异常有 10 000 多种，已经明确的染色体畸变综合征有 100 多种，根据受累染色体的种类，染色体病可分为常染色体病和性染色体病。

染色体病按染色体种类和表型可分为三种：常染色体病、性染色体病和染色体异常的携带者。染色体病在临床上和遗传上一般有如下特点：①染色体病患者均有先天性多发畸形（包括特殊面容）、生长、智力或性发育落后、特殊肤纹；②绝大多数染色体病患者呈散发性，即双亲染色体正常，畸变染色体来自双亲生殖细胞或受精卵早期卵裂新发生的染色体畸变，这类患者往往无家族史；③少数染色体结构畸变的患者是由表型正常的双亲遗传而得，其双亲之一为平衡的染色体结构重排携带者，可将畸变的染色体遗传给子代，引起子代的染色体不平衡而致病，这类患者常伴有家族史。

因此，染色体病对人类危害甚大，且又无治疗良策，目前主要通过遗传咨询和产前诊断予以预防。染色体病表型的轻重程度主要取决于染色体上所累及基因的数量和功能。

二、常染色体病

常染色体病（autosomal diseases）是指由于第 1 ~ 22 号常染色体数目畸变或结构畸变所引起的疾病，常染色体病约占染色体病的 2/3，包括三体综合征、单体综合征、部分三体综合征、部分单体综合征和嵌合体等。常见的主要有 Down 综合征，其次为 18 - 三体综合

征，偶见13－三体综合征及5p－综合征等。

(一) 先天愚型

先天愚型是人类中最常见的染色体病。1866年英国医生Langdon Down首先描述了该病的临床表现，故又称Down综合征（Down Syndrome，DS）。1932年Wardenburg曾提议用染色体异常解释本病。在建立人类染色体分析技术后，1959年法国细胞遗传学家Lejeune首先证实本病的病因是多了一个小的G组染色体（后来确定为21号），故本病又称为21－三体综合征。

Down综合征的主要临床特征为：智力低下（随着年龄增长智商低下越来越明显），身体发育迟缓，有特殊面容，鼻跟低平，眼间距宽，眼裂小，外眼角上斜，内眦赘皮，腭弓高尖，新生儿患者常有第三囟门，舌大常外伸，故又称伸舌样痴呆。50%有先天性心脏病，并有唇裂、腭裂及多指（趾）、并指（趾）等畸形。患者肌张力低，关节可过度屈曲。患者IgE降低，易患肺炎等呼吸道感染。皮肤纹理特征常有通贯手，三叉点高，胫侧弓形纹和第5指只有一条褶纹。该病在新生儿活婴中发生率约为1/800。由于本病患儿多于早期夭折，因此人群调查中其发病率并不高。女性患者偶有生育能力，所生子女1/2将发病。

先天愚型根据核型不同可分3种类型，即21－三体型、嵌合型和易位型。

1．21－三体型　绝大部分先天愚型患者为三体型。患者比正常人多了一条完整的第21号染色体，核型为47，XX（XY），＋21。21－三体型患者具有典型的先天愚型临床特征。三体型患者的产生原因为减数分裂过程中染色体不分离，通过患者额外染色体起源分析表明，大多数三体型先天愚型患者的额外染色体来源于母方，减数分裂时发生了第21号染色体的不分离，结果形成染色体数目异常的精子（卵子），与正常的卵子（精子）受精后，即产生21－三体型的患儿。高龄孕妇生出21－三体患者的比例明显增高。三体型先天愚型患者的父母通常核型正常，这样的夫妇再生先天愚型患儿的风险同同年龄的一般群体。男性先天愚型多为不育，女性虽能生育，但对于三体型患者而言，理论上其子代有50%概率患相同疾病（表3－2）。

表3－2　母亲年龄与21－三体综合征发生率的关系

母亲年龄（岁）	21－三体患儿的发生率
20～25	1∶1 800
25～29	1∶1 500
30～34	1∶800
35～39	1∶250
40～44	1∶100
45～	1∶50

2．嵌合型　嵌合型较少见，约占先天愚型患者的2.5％，其核型常为46，XX（XY）/47，XX（XY），＋21。临床症状可能很典型，也可能很轻，这主要取决于正常细胞与异常细胞的比例，但多数临床症状比21－三体型轻。这种先天愚型患者是由于受精卵卵裂过程

中有丝分裂不分离所致,即发生了21号染色体的不分离。卵裂过程中染色体发生不分离的早晚不同,决定着核型中的正常细胞与三体型细胞的比例不同。患者的父母通常核型正常,其下个孩子的再发风险同群体发病率。嵌合型患者能否遗传给子代取决于其原始生殖细胞的核型。

3. 易位型 易位型约占先天愚型患者的5%,多见于30岁以下的母亲所生的患儿。患者具有典型的先天愚型临床症状。其核型特点是患者的染色体总数为46条(假二倍体),多余的一条21号染色体并不独立存在,而是通过罗伯逊易位和另一条近端着丝粒染色体合为一条亚中(或中央)着丝粒染色体。多数为14/21易位,少数为13/21易位或15/21易位,21/21易位和22/22易位属极少数。如为14/21易位,患者核型为46,XX(XY),-14,+t(14q21q),即核型中少了一条14号染色体,多了一条由14号染色体的长臂和21号染色体的长臂形成的重排染色体。易位型患者的易位染色体约1/4由遗传而来,3/4为散发。若为遗传而来,通常是由表型正常的平衡易位携带者母亲遗传来的。这样的母亲的核型为45, XX, -14, -21, +t(14q21q),即有一条21号染色体易位到14号染色体上。虽然染色体总数为45,但从遗传物质的量上来看仍保持平衡,故称平衡易位携带者。这种平衡易位携带者可以形成6种类型的生殖细胞,若与正常个体婚配,理论上将产生数量相等的6种核型的子女(图3-14)。其中14,14,21因缺少一条21号染色体而致死;14,14,21,21表现正常;14,14/21,21为平衡易位携带者;14,14/21,21,21为易位型先天愚型患者。图6-24显示14/21易位携带者与正常人婚配子女中的核型分布情况。

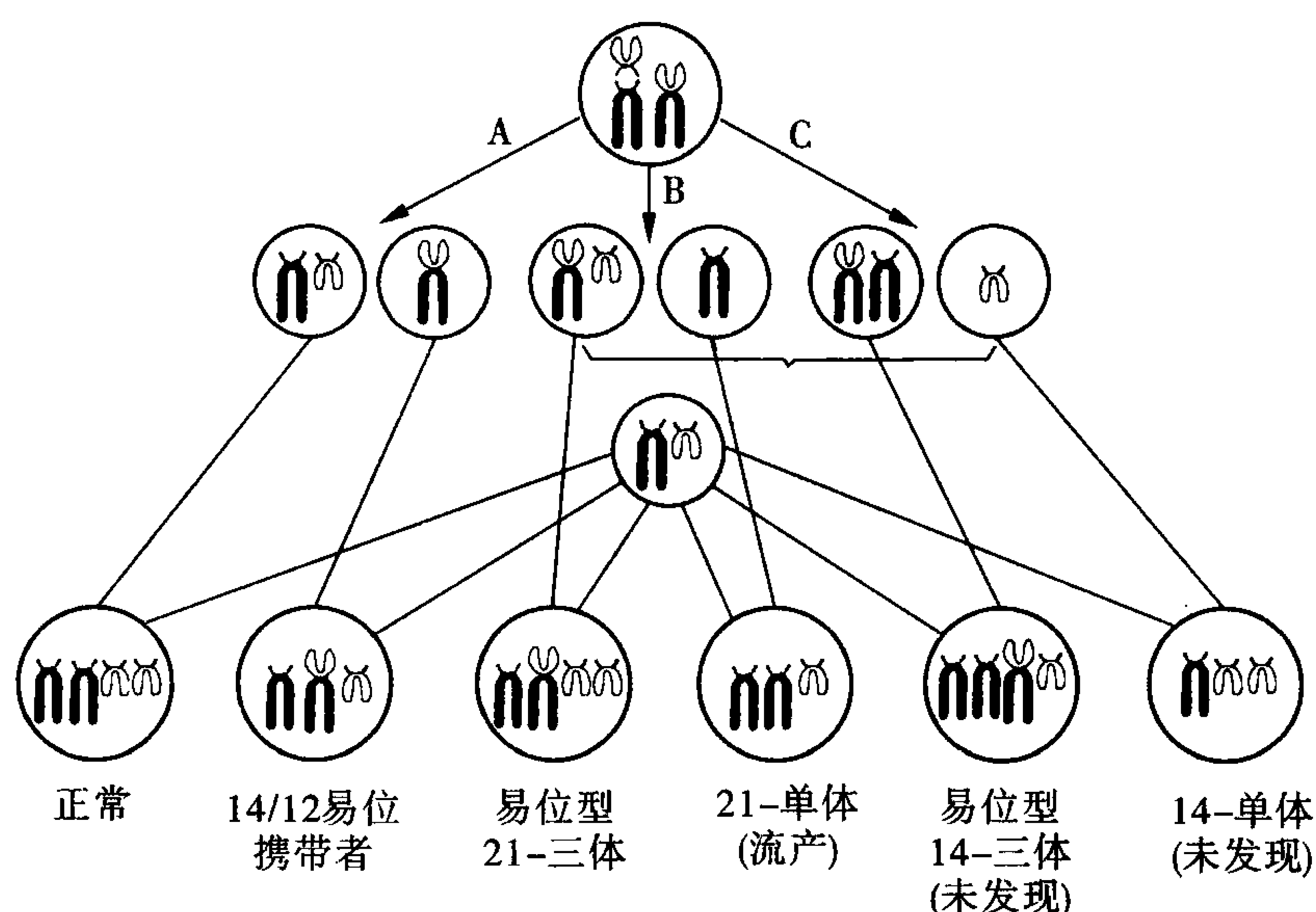


图3-14 14/21染色体平衡易位携带者及其子女核型图解

(二) 18-三体综合征(Edwards综合征)

本病由Edward等于1960年首先报告,故又称为Edward综合征(Edward syndrome)。本综合征少见,其发生率在新生儿中为1/5 000~1/4 000,多数在胎儿期流产。80%患者

为47，+18，发生与母亲年龄增大有关；另10%为嵌合型，即46/47，+18，症状较轻；其余为各种易位，主要是18号与D组染色体易位，双亲是平衡易位携带者而导致18－三体综合征很少。患者症状复杂，主要特征是智力低下，生长发育迟缓，眼裂狭小，耳畸形、低位，小颌，胸骨短小，骨盆小，船形足，心脏畸形，手呈特殊姿势握拳，第2、5指压在第3、4指上，皮纹特殊。多数在出生后半年内死亡。

（三）5p－综合征

1963年由Lejeune等首先报道，因患儿具特有的猫叫样哭声，故又称为猫叫综合征（cri du chat syndrome）。患者5号染色体短臂缺失的片段大小不一，经多个DAN探针检测，证实5p15为本病缺失片段，即本病是5p15缺失引起。80%的病例为染色体片段的单纯缺失（包括中间缺失），10%为不平衡易位引起，环状染色体或嵌合体则比较少见。大部分病例的染色体畸变是新发生的，呈散发性；但约10%～15%患者为携带者的子代。本症是部分缺失综合征中最常见的类型。发生率约为1/5 000，女多于男。患儿因喉肌发育不良而哭声似猫叫，所以又称猫叫综合征。猫叫样哭声可随年龄增长逐渐消失。面部特征明显，面圆如满月状，眼距宽，眼裂向外下倾斜，斜视，耳低位，腭弓高，下颌小，出生时体重较轻，肌张力低，严重智力低下，生长发育迟缓，常伴发先天性心脏病、皮纹异常等。

三、性染色体病

性染色体病（sex chromosome disease）指性染色体X或Y发生数目或结构异常所引起的疾病。性染色体虽然只有1对，但性染色体病约占染色体病的1/3，总发病率为1/500。性染色体病的表型与性染色体有关，一般而言，因X染色体失活、Y染色体外显基因少，使性染色体不平衡的临床表现减少到最低限度，故没有常染色体病严重。大多在婴儿期无明显临床表现，要到青春期因第二性征发育障碍或异常才就诊。

（一）Turner综合征

1938年Turner首先报道并命名为Turner综合征（Turner syndrome），也称为女性先天性性腺发育不全或先天性卵巢发育不全综合征，又称为45，X或45，X综合征。1954年Polani证实患者细胞核X染色质阴性；1959年Ford证明其核型为45，X，即比正常女性少了一条X染色体。本病的发生率约为1/5 000（女婴），但在自发流产儿中发生率高达18%～20%，本病在胎儿中占1.4%，其中99%流产，即在宫内不易存活。

Turner综合征患者的主要临床特征是：身材矮小，成人身高一般不超过150 cm。性腺发育不全，原发闭经，子宫小，外生殖器发育不良，成年后仍保持幼稚型。盾状胸，乳距宽，乳房不发育。阴毛和腋毛稀少或缺如。蹼颈，后发际低，肘外翻。智力一般正常。部分患者可并发心、肾、骨骼等各种先天畸形。

患者核型55%病例为45，X，还有各种嵌合型和结构异常的核型，最常见的嵌合型为45，X/46，XX，结构异常为46，X，i（Xq）。一般说来，嵌合型的临床表现较轻，轻者有可能有生育力，而有Y染色体的嵌合型可表现出男性化的特征；身材矮小和其他Turner体征主要是由X短臂单体决定的；但卵巢发育不全和不育则更多与长臂单体性有关。

本病的病因是父母配子形成过程中或受精卵早期卵裂过程中性染色体不分离所致。

多为父亲精子发生过程中 XY 染色体不分离所造成的。本病患者在青春期前症状不典型,青春期后主要根据原发闭经、身材明显矮小、性腺及第二性征不发育等特征,加上 X 染色质检查和核型分析可确诊。对本病患者选择适当时机,应用性激素治疗,可有效地增加身高和改善副性征。

(二) 多 X 综合征

1959 年 Jacob 首先发现 1 例 47,XXX 女性,称之为"超雌"。本病发生率在新生女婴中为 1/1000。核型主要为 47,XXX,X 染色质 2 个,少数核型为 46,XX/47,XXX。

临床上多 X 三体女性可无明显异常,约 70% 病例的青春期第二性征发育正常,并可生育;另外,30% 患者的卵巢功能低下,原发或继发闭经,过早绝经,乳房发育不良;1/3 患者可伴先天畸形,如先天性心脏病、髋脱位;部分可有精神缺陷。约 2/3 患者智力稍低。

除 47,XXX 外,尚有 48,XXXX 和 49,XXXXX 的患者,但较少见。症状与 47,XXX 相似,但 X 染色体数越多,症状就越严重,可有严重智力低下并伴有其他畸形。

体细胞间期核内 X 小体数目增多,额外的 X 染色体,几乎都来自母方减数分裂的不分离,且主要在第一次,母亲年龄增高的影响见于来自母方第一次减数分裂不分离的病例。

(三) Klinefelter 综合征

1942 年 Klinefelter 等发现此征。1956 年 Bradbury 等及 Plunkett 和 Barr 在这类病人中发现性染色质 X 小体为阳性,又称先天性睾丸发育不全。1959 年 Jacobs 和 Strong 证实患者的核型为 47,XXY。此后,在 Klinefelter 综合征病人中还发现有嵌合型,如 46,XX/47,XXY 或 47,XXY/48,XXXY;或有更多的 X 染色体,如 49,XXXXY。本症 X 小体和 Y 小体均为阳性。

本症患者的主要临床症状是:表型为男性,在儿童期无任何症状,青春期开始后症状即逐渐明显。患者体高一般在 180 cm 以上,具男性外生殖器,但呈去势体征,阴茎短小,睾丸小或为隐睾,睾丸组织切片可见曲细精管玻璃样变,不能产生精子,故不能生育。患者体毛稀少,无须,无喉结,常见男性乳房发育。皮下脂肪发达,皮肤细腻如女性,其性情体态表现为趋向女性化。少数患者有智力落后现象。

患者典型核型为 47,XXY。X 染色质和 Y 染色质均为阳性。其他核型有 46,XY/47,XXY、48,XXXY 等,多余的 X 染色体数目多少与智力低下程度相关。47,XXY 患者大多数智力正常,48,XXXY 患者几乎都有智力低下,49,XXXXY 患者都有严重智力低下,且额外的 X 染色体越多,其他症状也越严重。本征额外的染色体由细胞分裂时染色体的不分离产生,约 1/2 病例来自父方第一次减数分裂不分离,1/3 来自母方的第一次减数分裂,余为母方的第二次减数分裂或合子的有丝分裂不分离,母亲年龄在母方第一次减数分裂时发生染色体不分离的病例中是增加的,但其余可能与母亲年龄无关。

在染色体分析确诊后,于青春期用雄激素替代治疗,以维持男性表型,改善患者心理状态。若疗效不佳,不必久用。男性乳房发育,可手术切除。凡具 Y 染色体而性腺发育不良者,易有性腺恶变,应给予重视。

(四) XYY 综合征

本病发生率约为 1/900,监狱中和精神病院中的男性发病率约为 3%。患者身材高

大,智力正常或轻度低下,性格异常或行为异常。大多数性征发育正常,有生育能力,少数性腺发育不全,隐睾,不育。典型核型为47,XYY,有2个Y染色质。

本病一般源自新生突变,主要是父亲精子发生过程中,第二次减数分裂时发生了Y染色体不分离。也可以由47,XYY的父亲遗传而来。

(五)两性畸形

两性畸形指患者的性腺或其内外生殖器、副性征具有不同程度的两性特征。根据性腺的组织结构,可分为真两性畸形和假两性畸形。

1. 真两性畸形　真两性畸形是指内外生殖器都具有两性特征的个体。其副性征可为男性或女性。患者有2种性腺组织,可一侧为睾丸,另一侧为卵巢,或一侧为卵睾,另一侧为卵巢或睾丸;或两侧均为卵睾。核型可为46,XX;46,XY;46,XX/46,XY;46,XX/47,XXY;46,XY/45,X等。

2. 假两性畸形　假两性畸形是指性腺只有一种且与核型一致,但外生殖器和副性征却有两性特征或畸形的患者。其产生原因是性发育过程中因性激素水平异常,或由于在胚胎发育过程中受到母体的异常激素的影响(如母亲怀孕早期因某种原因而过多地使用了雄激素,可以使女性胎儿性别发育趋向男性化),导致性发育异常而产生假两性畸形。男性假两性畸形患者核型为46,XY,性腺为睾丸,但外生殖器和第二性征不同程度地女性化。女性假两性畸形患者核型为46,XX,性腺组织为卵巢,但外生殖器和第二性征不同程度地男性化。

(1)女性假两性畸形　核型为46,XX。性腺为卵巢,内外生殖器呈间性,第二性征发育有男性化倾向。常见有先天性肾上腺增生症(congenital adrenal hyperplasia,CAH),呈AR遗传,基因定位于6p21.3,其中以21羟化酶缺陷为多见,其次为11羟化酶缺陷,部分患者还伴有水盐代谢紊乱。

(2)男性假两性畸形　核型为46,XY。性腺为睾丸,内外生殖器呈间性,第二性征异常。部分有女性化表型。雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome,AIS):为雄激素受体基因突变,呈XR遗传,患者外表可完全女性化或呈间性;雄激素合成障碍:呈AR遗传,有20,22碳链酶系、17羟化酶、3β-羟脱氧酶、17,20碳链酶、17β-还原酶及5α-还原酶缺陷。前三种酶缺陷影响皮质激素合成,也属先天性肾上腺皮质增生症(CAH),并伴水盐代谢紊乱;Smith-Lemili-Opitz综合征:为胆固醇合成酶缺陷,呈AR遗传,基因定位于11q12.13。1982年Lawry发现本病在加拿大British Columbia地区为第二常见的隐性遗传病,仅次于囊性纤维变性(CF),故应引起重视。

四、染色体异常携带者

染色体异常携带者是指带有染色体结构异常,但染色体物质的总量基本上仍为二倍体的表型正常个体,也即表型正常的平衡的染色体结构重排者。主要可分为易位、倒位两类,至今已记载1 600余种,我国已记载有1 200多种,几乎涉及每号染色体的每个区带。其共同的临床特征是在婚后引起不育、流产、死产、新生儿死亡、生育畸形和智力低下儿等。有些类型的携带者生育染色体异常患儿的可能性甚至高达100%。在不育与流产夫妇中,染色体异常携带者占3%~6%。根据广泛的群体调查我国的携带者发生率为

0.47%，即106对夫妇中就有一方为携带者。因此，为了防止染色体病患儿的出生，检出携带者、进行产前诊断，在我国更具有重要意义。

【思考题】

1. 简述染色体畸变的机制。
2. 试述整倍体的形成机制。
3. 试述非整倍体的形成机理。
4. 试述Down综合征一般特点。

（耿 旭）

第四章

遗传的分子基础

1944 年,Avery 等将光滑型肺炎球菌的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)加入粗糙型肺炎球菌的培养基中,发现可以将一部分粗糙型肺炎球菌转化成光滑型,证明转化因子是 DNA;1952 年,Hershey 等分别用^{32}P 和^{35}S 标记噬菌体的 DNA 和蛋白质,证明噬菌体转染细菌时进入细菌的是 DNA 而不是蛋白质,从而证明了决定生物体表型特征稳定和传递的遗传物质是 DNA。值得注意的是:生物学的发展已经证明,在不同的生物体中,遗传物质可能是不同的,有的生物体的遗传物质可能是 RNA、甚至可能是蛋白质。1953 年,Watson 和 Crick 提出了 DNA 的双螺旋结构,将遗传学推进到分子遗传的时代;基因(gene)是 DNA 分子中编码具有一定生物功能分子(蛋白质或 RNA)的 DNA 序列,生物体的遗传信息以基因的形式蕴藏于 DNA 分子之中,基因学说的提出进一步促进了分子遗传学的发展。近代分子遗传学的发展以及人类基因组和后基因组研究的进展使人们对 DNA 已经有了非常深刻和细致的认识,而对决定人类各种形状的人类 DNA 的研究也促进了现代医学的发展,使人们能够从 DNA 水平认识一些疾病的病因并可以通过基因治疗等修饰人类 DNA 的方式治疗疾病。

第一节 DNA 与人类基因组

一、DNA 分子的一级结构

DNA 是一种双螺旋结构的生物大分子,其基本组成单位是脱氧核糖核苷酸(deoxyribonucleotide),水解后产生磷酸、脱氧核糖和碱基 3 种物质。碱基包括嘌呤和嘧啶两大类,其中嘌呤有腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),嘧啶有胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)(图 4-1)。单核苷酸以脱氧核糖为中心,其 1′位接碱基,5′位接磷酸,3′位接羟基基团。

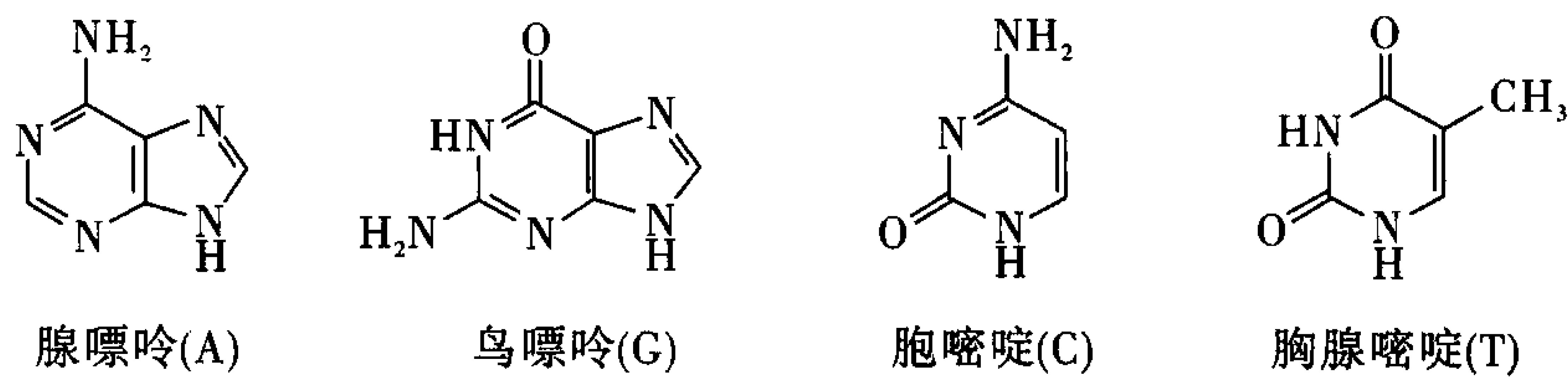


图4-1 构成DNA的碱基

DNA分子是由前述的4种脱氧核糖核苷酸按照一定的排列顺序,以3′,5′磷酸二酯键连接而成的高聚物。DNA链具有严格的方向性,总是前一个核苷酸脱氧核糖的3′位羟基与后一个核苷酸脱氧核糖的5′位磷酸结合,脱水后形成3′,5′磷酸二酯键(图4-2)。在大多数自然状态下一条多聚核苷酸链分子的两端,总有一个脱氧核糖带有自由的5′磷酸,称为5′端。另一端的脱氧核糖带有自由的3′羟基,称为3′端。DNA链的方向是从5′端到3′端。

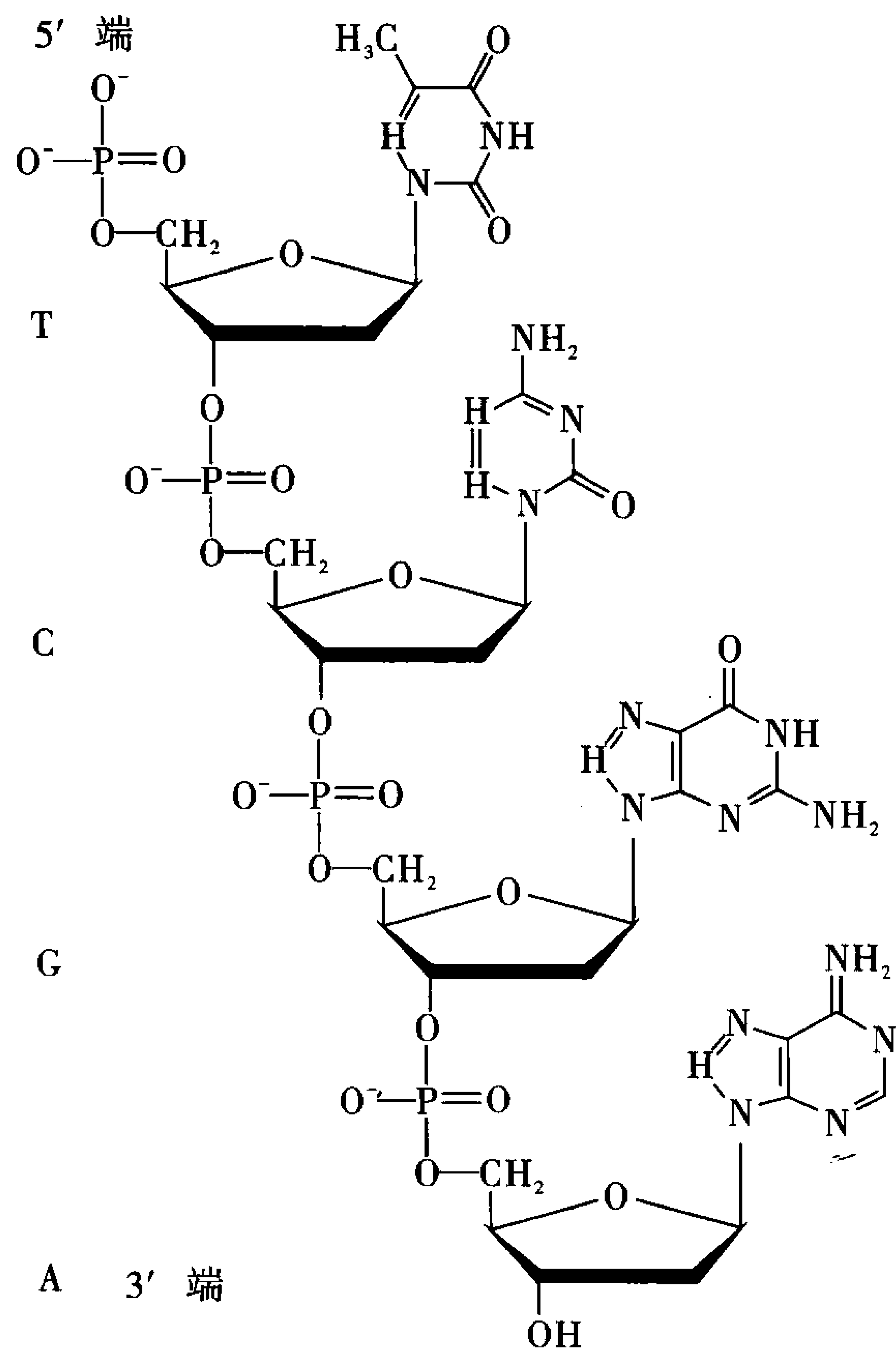


图4-2 DNA分子中多聚核苷酸链结构

DNA分子多是由两条多聚核苷酸链组成,两条多聚核苷酸链之间通过A—T和G—C之间的氢键来连接。连接两条DNA链的氢键一般只能在A—T和G—C之间形成,这就是碱基互补配对原则。DNA的一级结构指的是DNA分子中核苷酸的排列顺序,称为核

苷酸序列。由于4种核苷酸间的差异主要是碱基的不同,因此也称为碱基序列。DNA的一级结构不仅以密码子的形式蕴藏了遗传信息,而且还决定了DNA的二级结构,实现了一定程度上对遗传信息复制和表达的调控。

二、DNA分子的二级结构——双螺旋结构

20世纪40年代至50年代初,人们证实了DNA是遗传物质。阐明DNA的分子结构很快就成为当时最为引人注目的科学问题之一。生物学家Watson和物理学家Crick合作,于1953年在《Nature》上发表论文,首先提出了DNA的双螺旋结构模型,揭示了生物的遗传性状得以世代相传的分子奥秘。DNA分子双螺旋结构的发现是遗传学发展过程中重要的里程碑,标志着分子遗传学学科的创立。但双螺旋结构模型的提出绝不是偶然的,是Watson和Crick将当时人们对于DNA分子结构的认识和获得的各种数据在理论上综合分析计算的结果,是许多科学家艰苦细致,甚至当时看似毫无意义工作的结晶。

(一)DNA双螺旋结构理论

DNA双螺旋结构的理论依据主要有以下几点。

1. Chargaff规则　Chargaff等人仔细研究了DNA分子碱基成分的组成和含量,他们发现在DNA中,腺嘌呤与胸腺嘧啶的含量总是相等,而鸟嘌呤的含量总是与胞嘧啶相等,这一规律被称为Chargaff规则。这一结果表明,DNA分子中的碱基A和T、C和G可能是以配对的方式存在的。

2. 碱基间可以形成氢键　Jerry Donohne在分析DNA的碱基结构时发现碱基成分上的酮基或氨基均位于杂环中氮原子的邻位,受介质中pH值的影响,可形成酮或烯醇式两种互变异构体,或形成氨基亚氨基的互变异构体。这一特点提示DNA分子中的G和C或A和T碱基间存在形成氢键的可能性。另外,当时Pauling已经发现了蛋白质分子中的α螺旋主要依靠氢键维系,也为认识DNA双螺旋结构的维系方式提供了线索。

3. X射线衍射分析照片　X射线衍射分析的方法在DNA结构的发现中做出重要贡献,早在20世纪40年代,Astbury就用该方法研究DNA的结构,Rosalind Franklin在从事DNA的X射线衍射分析过程中获得的照片显示出DNA是双螺旋形分子,而且从密度上显示DNA是双链分子　这一照片是Watson和Crick提出DNA双螺旋结构的直接依据。

(二)DNA双螺旋结构特点

DNA双螺旋结构被Wilkins通过X射线衍射证实,次年Crick提出关于遗传信息传递规律的中心法则,在遗传学的发展史上矗立起一座不朽的里程碑,从此将遗传学推进到分子水平。1962年,Watson、Crick和Wilkins共同获得诺贝尔生理学或医学奖。现在人们对DNA的认识逐渐深入,证明DNA双螺旋结构具有以下特点:

1. DNA是一反向平行的双链结构　Watson和Crick提出的DNA双螺旋结构分子模型认为:DNA是双链结构,两条多聚核苷酸链呈反向平行走向。一条链的走向是5′→3′,另一条链的走向是3′→5′。这是由于核苷酸连接过程中严格的方向性和碱基结构对氢键形成限制的结果。

2. DNA双链中的碱基存在固定配对方式　在DNA双链结构中,亲水的脱氧核糖和

磷酸连接成的主链位于螺旋的外侧，而碱基对位于螺旋的内侧并以氢键相连，由于碱基结构的不同造成了其形成氢键能力的不同，因此产生了固定的配对方式，即腺嘌呤 A 与胸腺嘧啶 T 配对，形成 2 个氢键；鸟嘌呤 G 与胞嘧啶 C 配对，形成 3 个氢键。脱氧核糖平面与螺旋轴平行，碱基平面与螺旋轴基本垂直（图 4 - 3）。

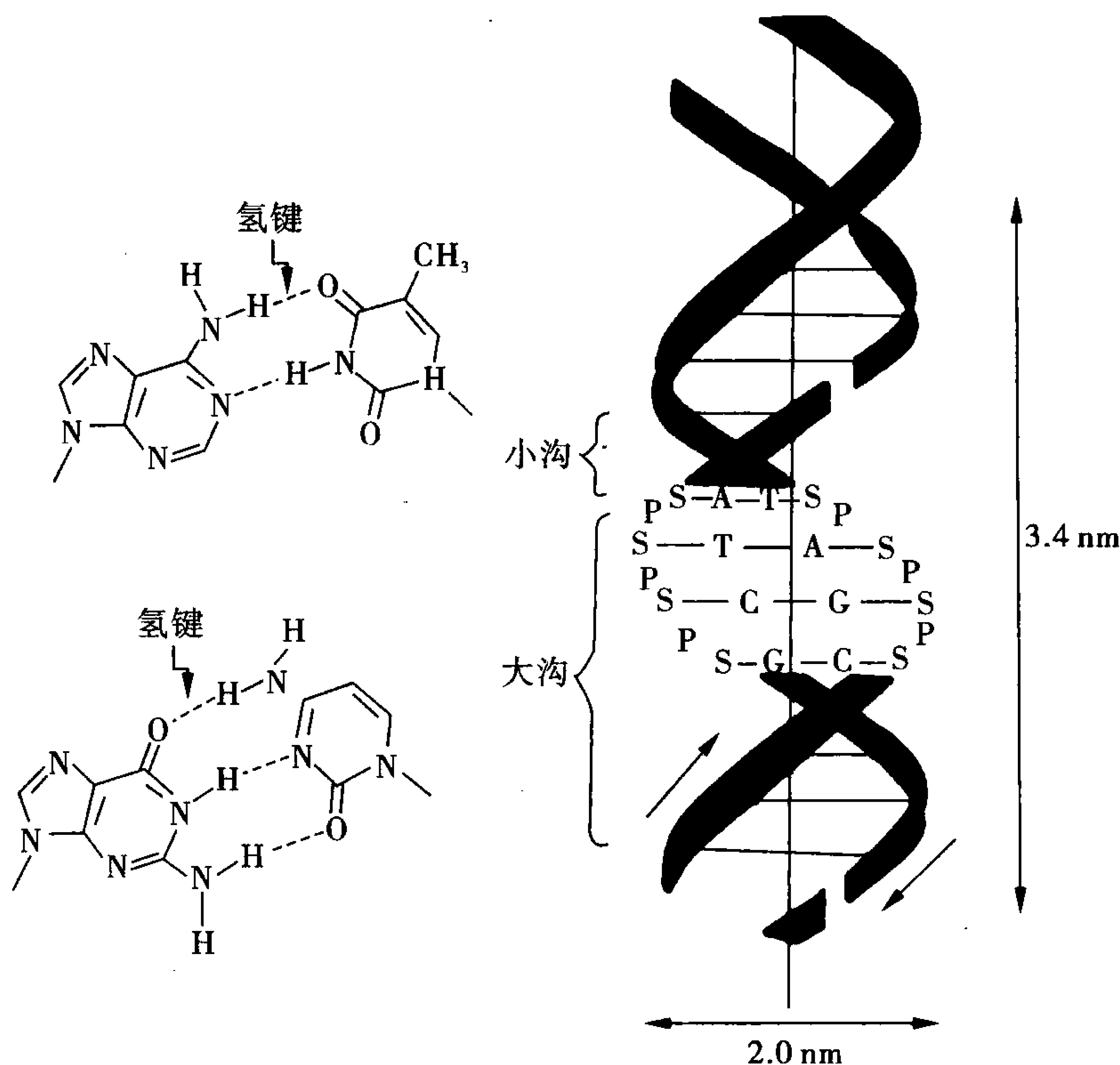


图 4 - 3　DNA 双螺旋结构及碱基互补配对示意

3. DNA 双链是一右手螺旋结构　DNA 双链是右手螺旋结构，双链所形成的螺旋直径为 2 nm，每一螺旋内含 10 个碱基对，每个碱基的旋转角度为 36°，螺距为 3.4 nm，每个碱基平面之间的距离为 0.34 nm。从外观上看，沿螺旋轴方向双螺旋表面存在两条凹槽，一条深而宽，称为深沟；一条浅而窄，称为浅沟。目前认为这些沟状结构与蛋白质和 DNA 间的识别有关。

DNA 右手双螺旋结构模型的提出具有划时代的意义，它为 DNA 遗传信息的储存和复制功能提供了最好的解释。一方面 DNA 双链中碱基对的随机分布排列形成了 DNA 分子结构的复杂性和多样性；另一方面 DNA 双链中碱基互补特点提示，DNA 复制可以采用半保留复制的机制，两条链可分别作为模板生成新的子代互补链，从而保持遗传信息稳定传递。

世界是丰富多彩的，科学研究也已经证明 DNA 的二级结构不是单一的形式。目前已经发现 DNA 存在 B - DNA、A - DAN、Z - DNA 等多种具有不同二级结构的形式，甚至已经发现 DNA 三股螺旋的形式，它们构成了 DNA 的构象家族。

三、人类基因组

人体每个体细胞内含有两个染色体组，每个染色体组是由 DNA 与组蛋白等蛋白质成分构成，每个染色体组的 DNA 构成一个基因组（genome）。每个基因组的 DNA 约含有 3.2×10^9 个碱基对（base pair，bp）。广义的基因组包括细胞或生物体的全套遗传物质，在人类包括通常意义上的细胞核染色体基因组和细胞质内的线粒体基因组。各种生物，甚至同种生物不同个体的基因组 DNA 在结构和功能上都存在着一定的差异，不同生物体基因组各具有其基本的结构特点（表 4－1）。

表 4－1　各类常用实验动物和人细胞 DNA 含量与染色体数目

物　种	染色体数目	DNA 含量（bp）
MS_2 噬菌体	1	3×10^3
λ 噬菌体	1	5×10^4
T_4 噬菌体	1	5×10^5
枯草杆菌	1	2×10^6
大肠杆菌	1	4.2×10^6
啤酒酵母	34	1.4×10^7
果蝇	8	1.4×10^8
海胆	52	1.6×10^9
蛙	26	4.5×10^9
小鸡	78	2.1×10^9
小鼠	40	4.7×10^9
玉米	20	3×10^9
人	46	3.2×10^9

（一）人类基因组的结构特点

根据基因组 DNA 的碱基排列顺序重复出现的程度不同，基因组 DNA 碱基序列分为重复序列和单一序列 DNA 。目前的人类基因组测序结果提示人类细胞核染色体基因组中 90% 左右为 DNA 重复序列，10% 为单一序列。

1. 单一序列　在人类基因组中，10% 的 DNA 序列是单一序列（unique sequence），它们在一个基因组中只出现一次或很少几次，主要构成结构基因（structure gene）的组成部分。结构基因是编码蛋白质和酶的基因，早期估计人类的结构基因约为 5 万～10 万个，但是随着人类基因组计划的进展，目前估计人类基因组大约仅含有 3 万～4 万个左右的结构基因，在这些基因之中，有一部分是以多个拷贝出现的基因家族。在基因组中，单一序列常被重复序列隔开。

2. 重复序列　重复序列(repetitive sequence)是指一个基因组中有多个拷贝的 DNA 序列。重复序列约占人类基因组的 90%,它们对于维持染色体的结构和稳定,以及减数分裂时同源染色体准确配对,甚至对基因功能的调节都具有十分重要的作用。根据 DNA 重复序列的长度和拷贝数,重复序列又可分为高度重复序列和中度重复序列。

在人类基因组中,高度重复序列(highly repetitive sequence)通常是由很短的碱基序列组成,往往在几个到几百个(一般不超过 200 bp)碱基之间,重复频率很高,可以达到 10^6 以上,散在于基因组中,占基因组的 10% ~30%。高度重复序列一般不能转录,不编码任何蛋白质。目前认为这一结构主要参与维持染色体的结构,如构成着丝粒、端粒等,间隔结构基因以及参与减数分裂时染色体的配对。

中度重复序列(intermediate repetitive sequence)是人类基因组内散在或成簇存在的长度单位大于 300 bp 的一些序列,约占基因组总 DNA 的 30%,以其长度和拷贝数分为两大类序列:①短分散 DNA 序列,也称短分散元件(short interspersing element, SINE),长度 300 ~500 bp,拷贝数可高达 9×10^5。例如人类基因组中特有的 Alu 家族(Alu family),长度约 300 bp,在单倍体基因组中有 30 万 ~50 万份拷贝,每个 Alu 序列中含有一个限制性内切酶 Alu Ⅰ 的识别位点,Alu Ⅰ 可将 Alu 序列切割成 170 bp 和 130 bp 的两个片段。目前认为 Alu 序列的功能可能与基因转录的调节、hnRNA 的加工以及 DNA 复制有关;②长分散 DNA 序列,也称长分散元件(long interspersing element, LINE),长度约为 5 000 ~7 000 bp,重复次数约 10^5 拷贝,例如 Kpn Ⅰ 家族(Kpn Ⅰ family)。Kpn Ⅰ 家族散在分布于基因组 DNA 中,用限制性内切酶酶解可得到 4 种长度不同的 DNA 片段,分别为 1.2、1.5、1.8 和 1.9 bp。目前已知长分散序列成分主要位于异染色质的 G/Q 带,其中很少有可表达的基因。

3. 多基因家族　多基因家族(multigene family)是由一个祖先基因(ancestral gene)经过重复和变异所产生的一组基因,它们在基因组中的拷贝只有微小的差别,并且行使相关的功能。多基因家族是真核基因组中重要的结构之一。根据其在染色体上的分布,多基因家族大致可分为两种类型:一种是由一个基因产生的多次拷贝,具有几乎相同的序列,成簇地排列于同一条染色体上,形成一个基因簇,同时发挥作用,合成某些蛋白质。另一种类型是基因家族中的不同成员成簇地分布于几条不同的染色体上,编码一组关系密切的蛋白质,其碱基序列可能不尽相同。人类组蛋白基因家族和珠蛋白基因家族均为多基因家族的典型例证。

(二)人类基因组计划与现代医学

人类的基因组携带有人类完整的基因及其调控序列,几乎所有的遗传信息如生、老、病死、思维、意识和行为都蕴藏在人类约有 30 亿个碱基对的 DNA 分子中。各种基因定位的方法虽然可以使我们对基因组有一定的了解,但要对基因组有充分的了解,从分子水平认识人类自身及其行为,还必须实现基因定位的终极方式:基因组全序列测定。1986 年,美国 Renato Dulbecco 首先提出了人类基因组计划(human genome project, HGP),经过学术界几年的争论,于 1990 年 10 月获得美国政府的批准。HGP 计划用 15 年的时间完成以下目标:绘制人类基因组高分辨率的遗传图谱;绘制人类某些模式生物基因组的各种物理图谱;确定人及某些模式生物的 DNA 全序列;收集、储存和分析所获信息;发展用于此研究的一系列新技术。1993 年,根据研究的实际进展,HGP 增加了基因鉴定的内容,促进了

基础理论研究和实际应用的结合。

HGP、曼哈顿原子弹计划及阿波罗登月计划被称为20世纪的三大科学计划，而HGP无疑将对人类自身产生更为直接的影响。2001年2月，中、美、日、德、英、法六国科学家及美国赛莱拉公司联合公布了人类基因组图谱及初步分析结果：人类基因组有31.647亿个碱基对构成，共有3万~3.5万个基因，编码蛋白质的基因序列仅占整个基因组的2%。在HGP中，中国科学家承担了1%的测序任务，完成了对第3号染色体短臂的一部分DNA序列测定，并在此区域发现约200个基因。在HGP的带动下，基因组学(genomics)和后基因组学发展迅速，基因组学在于从整体上研究一种物种基因组的结构、功能及其调控，包括结构基因组学和功能基因组学；后基因组学是将基因组学研究内容转向蛋白质组研究，由此产生了蛋白质组学(proteomics)，它将从整体上研究蛋白质组各种蛋白质的结构、功能及其相互作用。

HGP、基因组学及蛋白质组学的研究将最终使人们能够确定人类DNA的总体结构，了解蕴藏其中的各种基因的结构、功能和相互关系，从整体上认识人类遗传信息的组成及其调控方式，有助于寻找预测、预防和早期诊断遗传疾病的新方法，同时为最终揭开生命的奥秘奠定基础。

第二节 人类基因

一、基因的概念

基因原称遗传因子，作为遗传的一个基本单位已被认识多年，常以一定的符号来表示。长期以来人们不断地修正对基因的认识。1909年，Johannsen将遗传因子称为基因；1926年，摩尔根(Morgen)发表了《基因论》一文，认为染色体是由许多基因组成的连锁群，染色体上存在许多线性排列的决定遗传性状的基因，基因的这种线性排列是决定遗传规律的基础。Morgan的基因论，把基因看作遗传的基本单位。但基因的化学本质是什么？当时无法确切阐述。直到1944年，Avery等通过肺炎链球菌的转化实验才证实了遗传基因的化学本质是DNA。

从孟德尔提出“一个遗传因子决定一个性状”的理念，到后来人们提出“一个基因决定一条多肽链”，基因曾被定义为能产生一个特定蛋白质分子的DNA序列。然而，在DNA分子中，除了编码蛋白质的基因外，还有编码最终产物是RNA的基因，如编码tRNA、rRNA、snRNA(small nuclear RNA)和snoRNA(small nucleolar RNA)的基因。因此，基因的定义应表述为：基因是具有编码一定生物功能分子的DNA序列(或片段)。

二、真核生物基因的分子结构

原核生物的基因是DNA分子上一个连续的编码序列。真核生物基因结构不同于原核生物基因，大多数真核生物的基因序列包括编码序列和非编码序列两部分。编码序列在DNA分子中是不连续的，被非编码序列隔开，形成镶嵌排列的断裂形式，因此称为断裂

基因(split gene)。

(一)外显子和内含子

真核细胞结构基因中含有的编码序列,称为外显子(exon)。两个外显子之间的序列无编码功能,称为内含子(intron)。不同结构基因所含内含子数目和大小不同。例如,人血红蛋白 β 珠蛋白基因有 3 个外显子和 2 个内含子,全长约 1 700 个碱基对,编码 164 个氨基酸(图 4-4)。人的假肥大性进行性肌营养不良(DMD)基因有 75 个外显子和 74 个内含子,全长 2 300 kb,编码 3 685 个氨基酸。

在结构基因转录时,内含子可与外显子共同转录,但它不编码基因产物的任何部分,而是在原始转录产物的加工过程中被切除,不包含在成熟 mRNA 的序列中。在每个外显子和内含子的接头区存在高度保守的序列,称为外显子-内含子接头序列,即在每个内含子的 5′端开始的两个核苷酸为 GT,3′端末尾是 AG,这种接头形式即为通常所称的 GT-AG 法则。

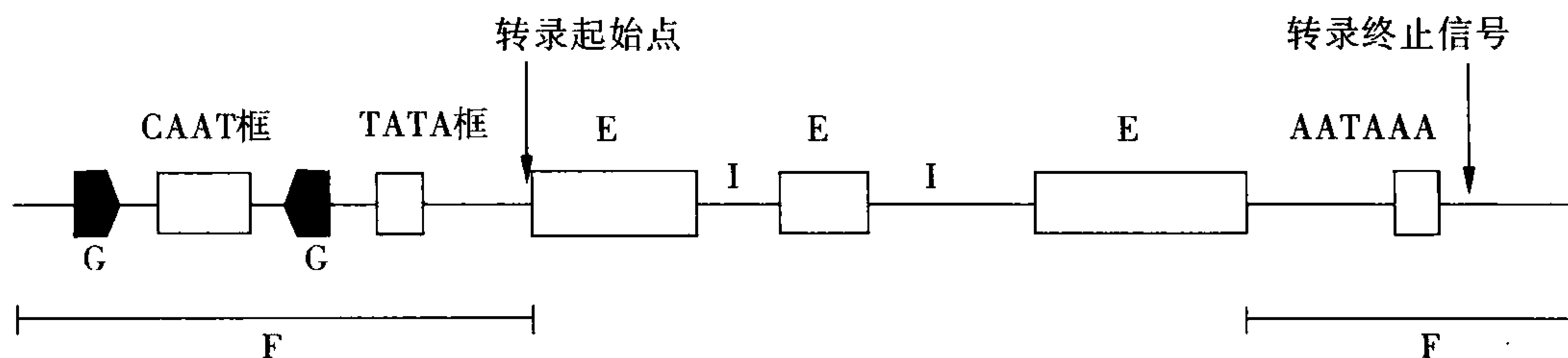


图 4-4 人血红蛋白 β 珠蛋白基因

E. 外显子 I. 内含子 F. 侧翼顺序 G. GC 框

(二)侧翼序列和调控序列

每个结构基因中第一个外显子和最后一个外显子的外侧,都有一段不被转录的非编码区,称为侧翼序列(flanking sequence),包括启动子、增强子、终止子等。侧翼序列虽然不被转录和翻译,但它对基因的有效表达起着调控作用。

1. 启动子 启动子(promoter)是一段特异的核苷酸序列,通常位于基因转录起始位点上游 100 bp 左右位置,是 RNA 聚合酶的结合部位,可启动转录过程。常见的启动子元件包括以下几种。

TATA 框(TATA box),位于基因转录起始位点上游 -19 ~ -27 bp 处,高度保守,其顺序由 TATAA(T)AA(T)7 个碱基组成,该序列只有两个碱基(A/T,A/T)可以变化,周围为富含 GC 的顺序。TATA 框通过与转录因子 TFⅡ结合,能够准确识别转录起始位点。

CAAT 框(CAAT box),位于转录起始点上游 -70 ~ -80 bp 处,由 9 个碱基组成,其顺序为 GGT(C)CAATCT,其中只有一个碱基(T/C)可以发生变化。CAAT 框与转录因子 CTF 结合,促进转录。

GC 框(GC box)有两个拷贝,分别位于 CAAT 框的两侧,其序列为 GGCGGG,能与转录因子 SPⅠ结合,起到提高转录效率的作用。

2. 增强子 增强子(enhancer)是位于启动子上游或下游的一段 DNA 序列,它可以增强启动子转录的能力,提高基因转录的效率。增强子位于转录起始位点上游或下游 3 kb

或更远处，其发挥作用的方向可以是5′→3′，也可以是3′→5′。例如，人类珠蛋白基因的增强子是由有两个相同顺序的72 bp串联重复序列所组成，可以位于转录起始点上游-1 400 bp或下游3 300 bp处，能使转录活性增加200倍。

3. 终止子　终止子(terminator)是位于3′端非编码区下游的一段碱基序列，在转录中提供转录终止信号。原核生物的终止子目前研究得比较清楚，由一段反向重复序列以及特定的序列5′-AATAAA-3′组成，二者构成转录终止信号。AATAAA是多聚腺苷酸(poly A)的附加信号，反向重复序列是RNA聚合酶停止工作的信号，该序列转录后，可以形成发卡结构，后者阻碍了RNA聚合酶的移动，其末端的一串U与模板中A的结合不稳定，从而使mRNA从模板上脱落，转录终止。因此，与启动子的作用机制不同，终止子的终止作用不是在DNA序列本身，而是发生在转录生成的RNA上。真核生物的终止子存在较明显的差异，不同的RNA聚合酶有不同的终止子，RNA聚合酶Ⅰ类和RNA聚合酶Ⅲ类的终止元件与原核相似，但对RNA聚合酶Ⅱ类的终止元件则不十分清楚。

侧翼序列中的特殊结构对基因的表达具有调控作用，有时被统一称为基因转录的顺式调控元件(因子)。

三、基因的复制

基因的复制(replication)是伴随着DNA的复制而复制的。在原核生物中DNA复制往往只有一个复制起始点，从这个起始点开始沿两个方向复制，在复制中形成一个Q形分子以后，两个复制叉汇于一点而复制成两个DNA分子(图4-5)。

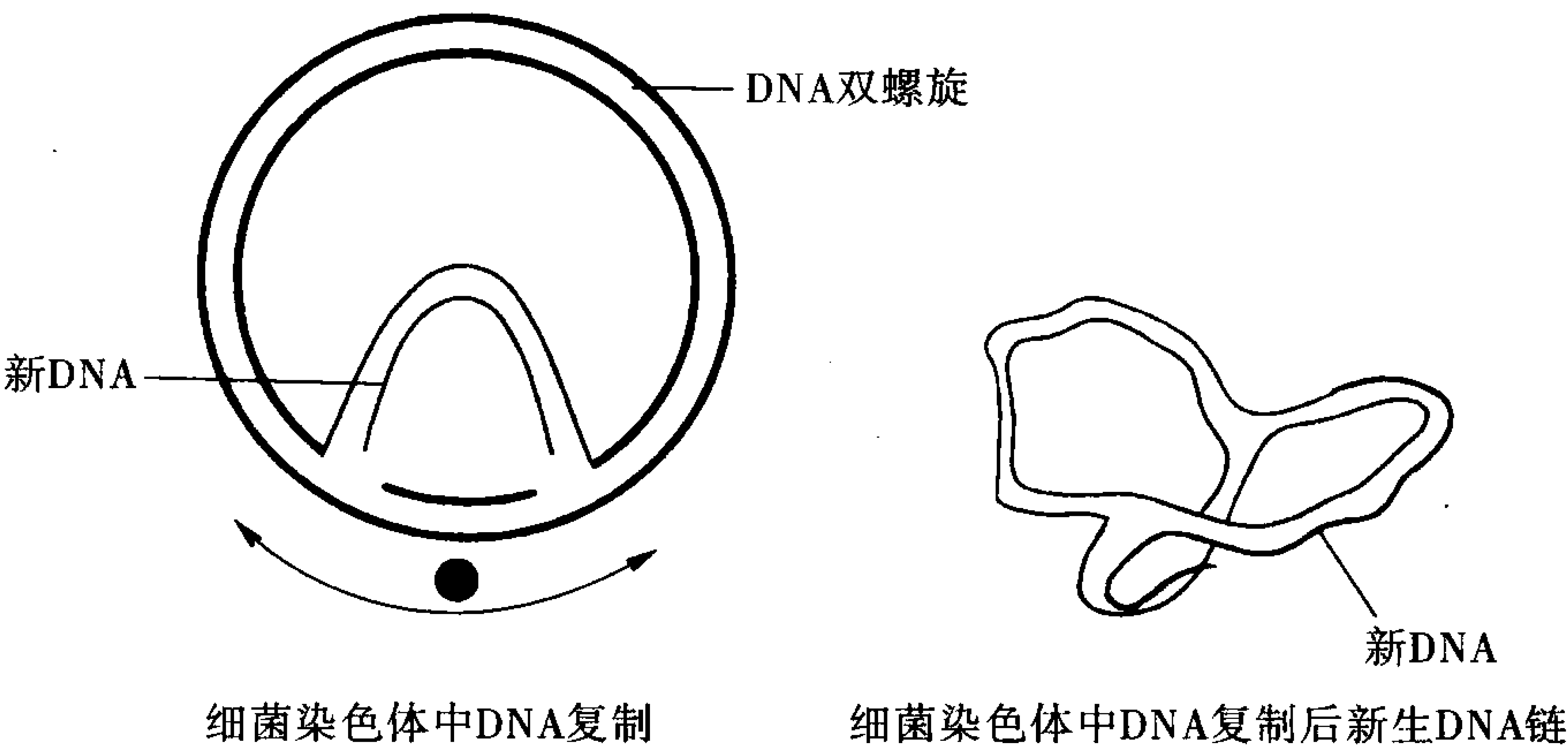


图4-5　细菌的环形DNA复制图解(箭头示复制的方向)

在真核生物中，染色体为DNA的载体，每条染色体含有一个DNA分子。每个DNA分子上有多个复制单位，称为复制子(replicon)。每个复制子长约30～300 kb，人类的一个基因组内大约含有10^5个复制子。复制子都有一个复制起始位点，DNA的复制即从该点开始。真核生物的复制子只有起点而无终点，从复制起始点开始双向复制，在起始点两侧分别形成一个复制叉(replication fork)，也称生长点。随着复制叉的移动，彼此相邻的复制子汇合连接在一起(图4-6)。当亲代DNA分子上的所有复制子汇合连接成两条连

续的子代 DNA 分子时,复制完成。真核生物的种类不同,复制子的大小不同;同一种生物在不同生理条件下,复制子的大小也不相同,生长快时复制子小。一条染色体上的多数复制子在细胞周期的 S 期中,在 ATP 存在下只复制一次。但是 DNA 复制的过程有先后之别,常染色质部分复制早,异染色质部分复制晚,称为迟复制(late replication)。

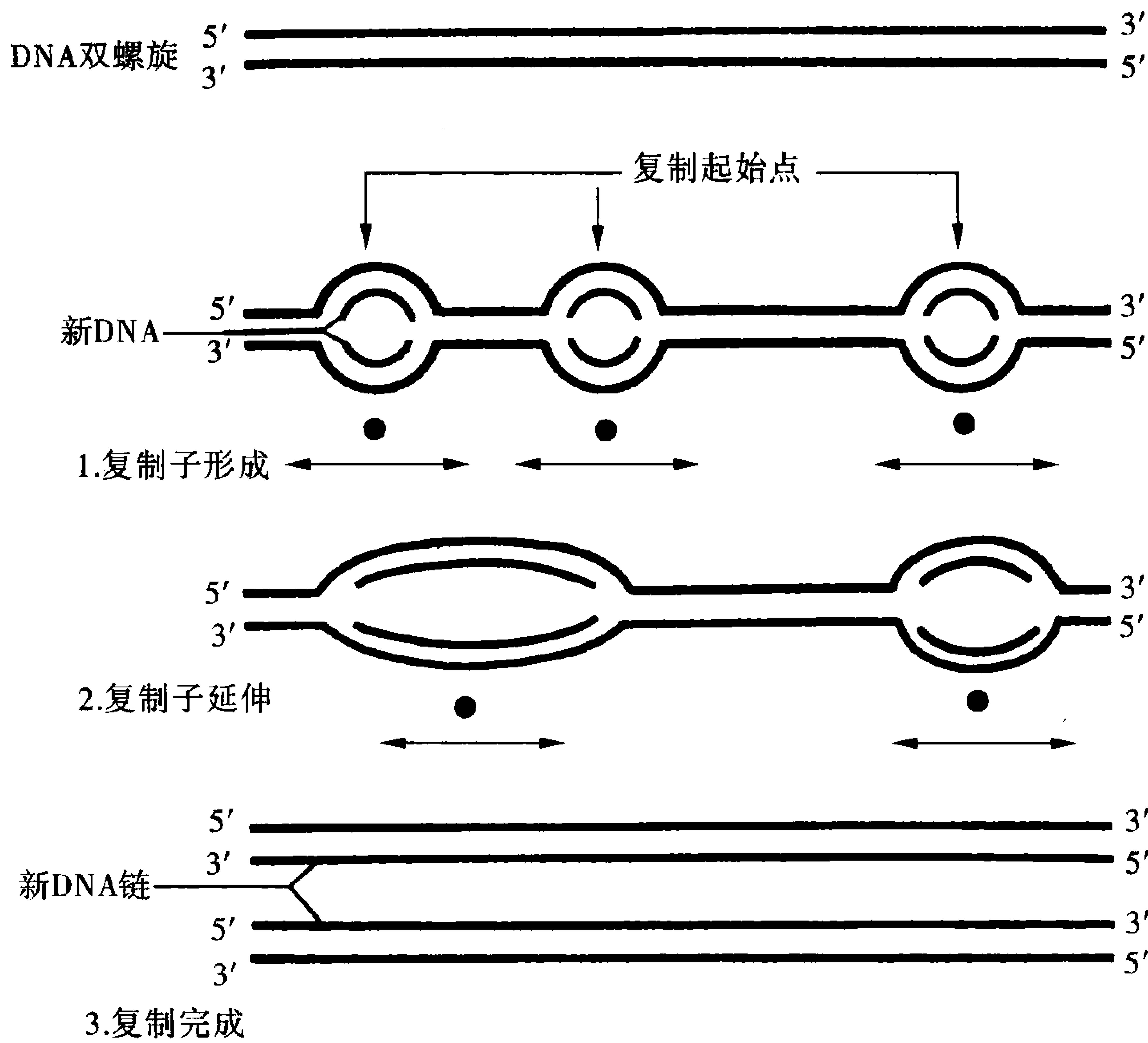


图 4-6 真核生物 DNA 的双向复制

由于 DNA 聚合酶只能在 DNA 链的 3′端加脱氧核苷酸,所以新合成的 DNA 链只能沿 5′→3′方向进行。在以 3′→5′方向为模板的链上,DNA 恰好是沿 5′→3′方向复制,复制是连续的,复制速度较快,称为前导链(leading strand);而以 5′→3′链方向为模板合成的 3′→5′方向的互补链,合成过程则需要引物(primer)的存在,既需要一个长约 10 bp 的 RNA 序列以提供 DNA 聚合酶所需要的 3′端,而且每一引物只能合成一个 100~200 bp 的 DNA 片段,称为冈崎片段(Okazaki fragment),因此在 5′→3′方向的模板链上,DNA 的复制是不连续的。当一个冈崎片段合成后,引物被去除,在 DNA 连接酶的作用下,补上一段 DNA(图 4-7)。所以这一段 DNA 链合成较慢,称为后随链(lagging strand)。DNA 的复制是半不连续复制(semi-discontinuous replication),复制从复制起始点开始,双向复制。复制后的两个 DNA 分子中的碱基序列与复制前的 DNA 分子相同,而且每一个 DNA 分子都含有一条旧链和一条新链,因此,DNA 的复制又是半保留复制(semi-conservation replication)。

双螺旋 DNA 分子的碱基序列蕴藏着生物体的全部遗传信息,因此每一个 DNA 分子在复制时,所产生两个新生 DNA 链的碱基序列必须与亲代 DNA 分子一致,才能保证遗传

信息的稳定传递,否则DNA将发生突变,特定位点的突变将导致遗传性疾病的发生。真核生物DNA和基因的复制形式保证了DNA碱基序列在细胞分裂时准确、完整地传递,从而把亲代的遗传信息无误地传递给子代细胞。

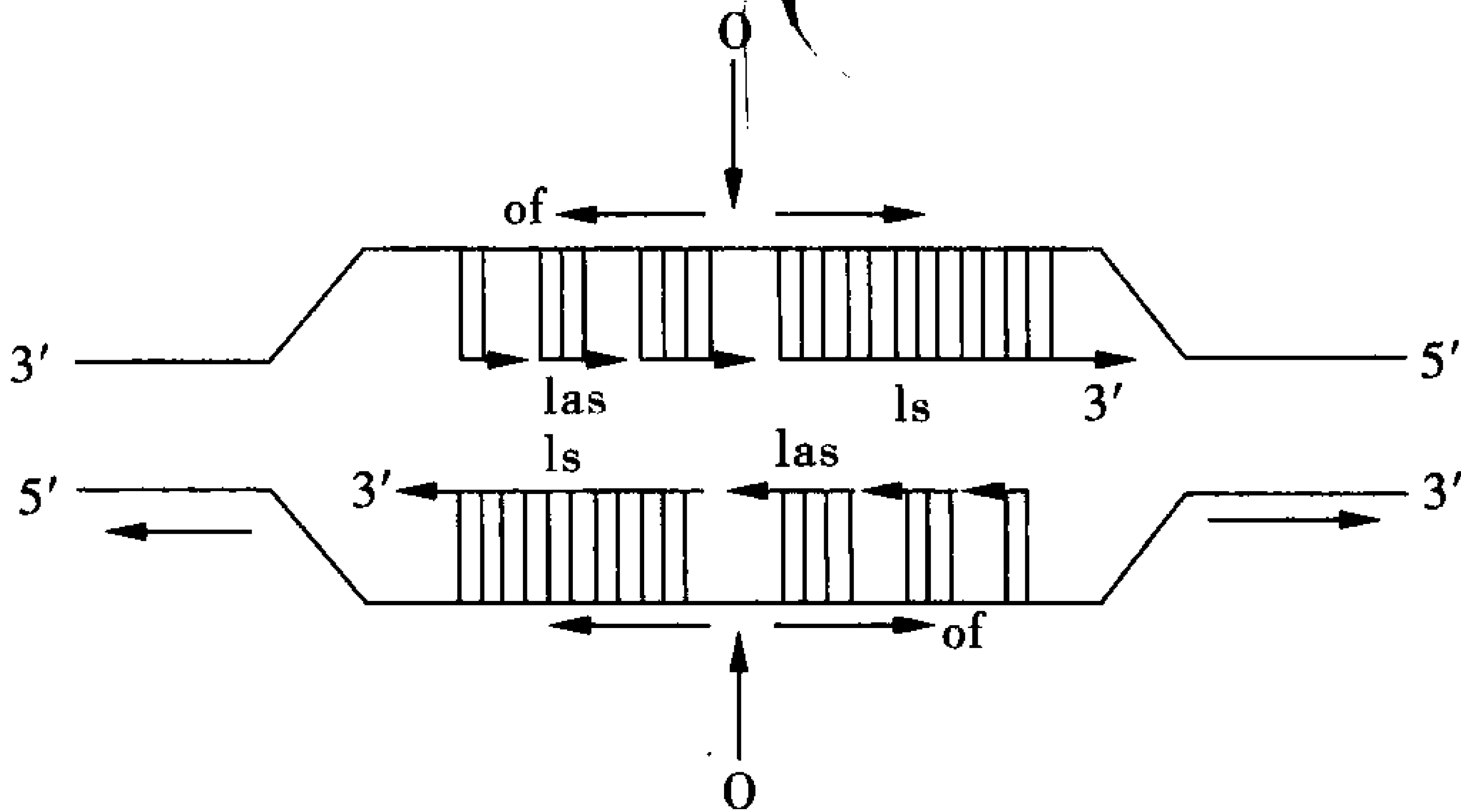


图4-7　真核生物DNA半不连续复制

o.起点　ls.前导链　las.后随链　of.冈崎片段

四、基因的表达

基因的表达(expression)是DNA分子所携带的遗传信息通过转录和翻译形成具有生物活性的蛋白质或通过转录形成RNA发挥功能的过程。在原核生物中,转录和翻译两个过程是同步进行的,即mRNA开始转录,核糖体即与之结合,随着mRNA的转录逐渐进行,多个核糖体可以同时与其结合形成多聚核糖体,并进行翻译产生蛋白质。在真核生物中,结构基因的转录和翻译是在不同的时间和地点进行的。

(一)基因的转录

对于一个特定的基因来说,DNA双链分子中只有一条链带有遗传信息,称为编码链(coding strand),另一条链为其互补序列,称为反编码链(anticoding strand)。以DNA的反编码链为模板,在启动子的控制下,从转录起始位点开始,以碱基互补的方式,合成RNA的过程称为转录(transcription)。转录时DNA模板的方向为3′→5′,转录产物为5′→3′。转录产物RNA的碱基顺序与基因的遗传信息相一致,只是把T换成了U。

DNA转录合成RNA的过程需要RNA聚合酶的作用。转录产物主要有3种:信使RNA(mRNA)、核糖体RNA(rRNA)和转运RNA(tRNA)。真核细胞rRNA在核仁内转录,需要RNA聚合酶Ⅰ的作用;tRNA在核质中转录,需要RNA聚合酶Ⅲ的作用;mRNA的转录也在核质中进行,需要RNA聚合酶Ⅱ的作用。狭义的转录一般指DNA上的遗传信息传递至mRNA上的过程。mRNA的初始产物要比成熟mRNA大4~5倍,称为核内异质RNA(heterogeneous nuclear RNA,hnRNA),它包括外显子、内含子和部分侧翼序列。hnRNA需要经过戴帽、剪接、加尾等一系列转录后加工过程,才能成为多肽链合成的模板。

1.戴帽　戴帽是指在转录的过程中,在mRNA 5′端接上一个甲基化帽(methylated cap),即7-甲基鸟嘌呤核苷酸帽(m7′G)。戴帽过程分两步进行,首先是RNA 5′端起始

部位核苷酸上的磷酸同鸟苷酸三磷酸形成5′→5′键，然后经甲基转移酶的作用，在刚刚连接上的鸟苷酸第7位N上进行甲基化，完成戴帽。戴帽可以有效地封闭RNA5′末端，使它不再连接核苷酸，同时保护5′末端免受磷酸酶和核酸酶的降解作用，增强mRNA的稳定性。甲基化帽自身还能够被核糖体的小亚基识别，促使mRNA与核糖体结合，促进蛋白质的合成（图4-8）。

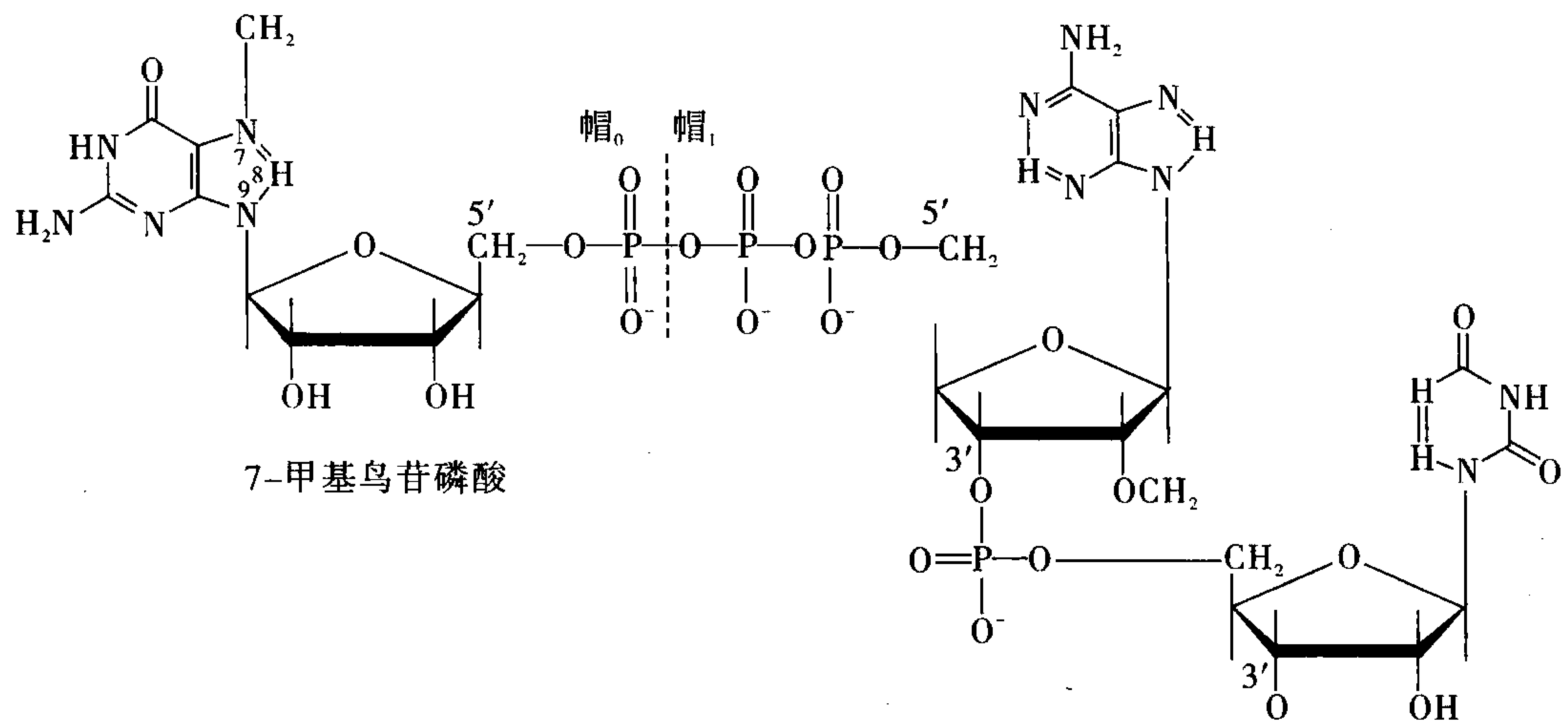


图4-8 真核生物mRNA的戴帽

2. 剪接（splicing） 剪接是指在核酸内切酶的作用下，按GT-AG法则将核内异质RNA中的内含子切掉，然后再把各个外显子按照一定的顺序准确拼接起来，使编码一个蛋白质的各个外显子拼接成为一条mRNA链的过程（图4-9）。

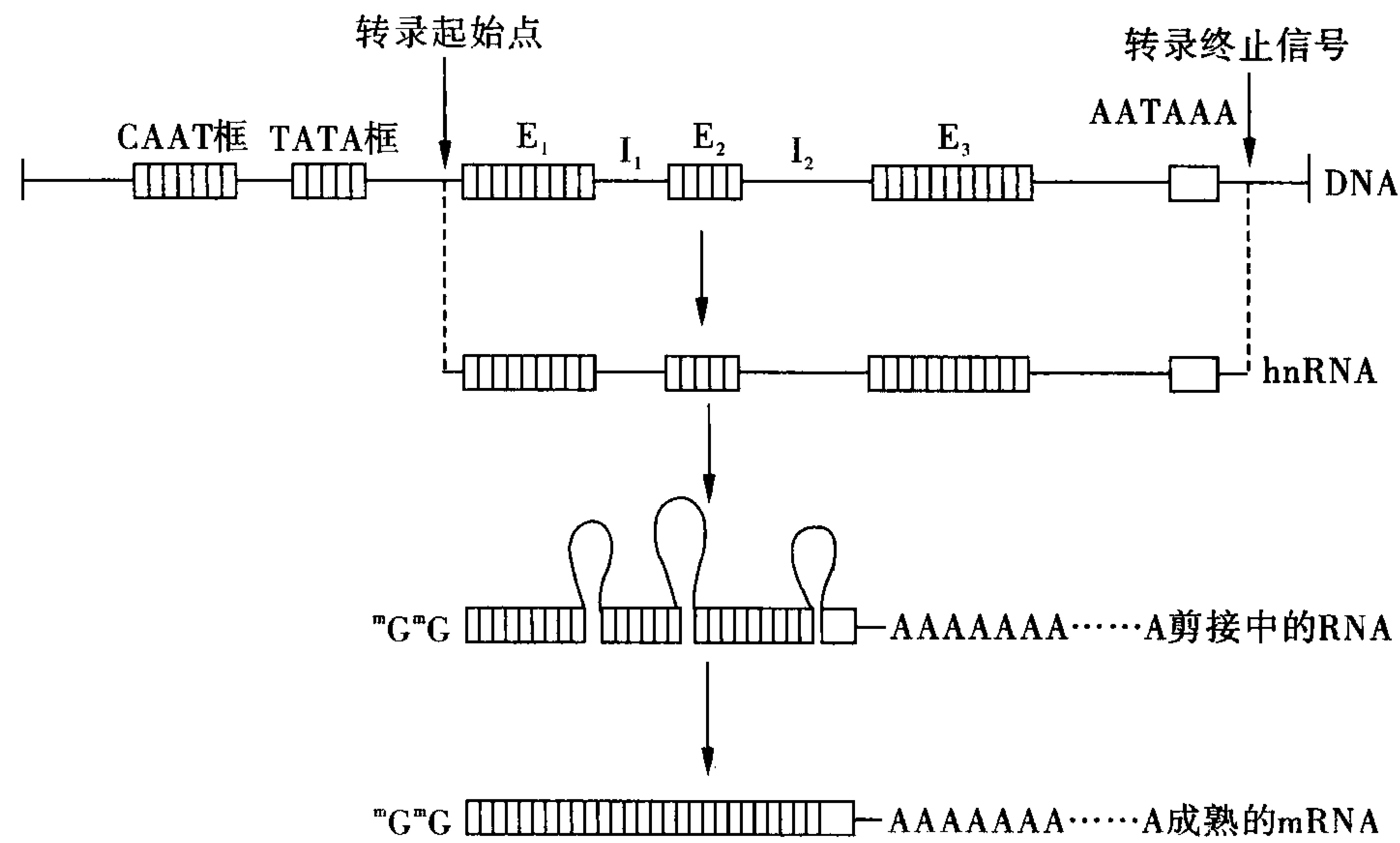


图4-9 hnRNA的转录和加工过程

3. 加尾(tailing)　加尾是指 mRNA 在 5′端戴帽的同时,其 3′端在腺苷酸聚合酶的作用下连接 100 ~ 200 个腺苷酸,形成多聚腺苷酸(polyA)尾的过程,这一过程也称为多聚腺苷酸反应。polyA 的生物学作用目前尚不完全清楚,其作用可能是保持 mRNA 的 3′末端稳定,不受酶的破坏,并且促使 mRNA 由细胞核转运到细胞质中。

hnRNA 经过剪接、戴帽和加尾过程,形成成熟的 mRNA 进入细胞质后即与核糖体结合作为蛋白质合成的模板进行翻译。

(二)遗传信息的翻译

翻译(translation)是指把转录合成的 mRNA 携带的遗传信息"解读"成为具有特定氨基酸组成和排列顺序的多肽链的过程,是以 mRNA 为模板合成蛋白质多肽链的过程。

遗传信息的翻译是在细胞质中的核糖体上进行的。翻译过程通常有 5 ~ 6 个甚至数十个核糖体与一个 mRNA 分子结合,同时进行翻译,这种聚合体也称为多聚核糖体(polyribosome)。当一个核糖体附着到 mRNA 分子的起始位点并沿着 5′→3′方向移动合成多肽链时,另一个核糖体又附着到此 mRNA 的起始部位,开始合成另一条多肽链,所以在同一条 mRNA 模板上可以同时存在多个核糖体,分别按不同的进度翻译出多条相同的多肽链。

翻译后的初始产物大多数是无功能的,需要经过进一步的加工才能成为具有一定生物活性的蛋白质,这一加工过程称为翻译后修饰。其方式主要包括 N 端脱甲酰基、N 端乙酰化、多肽链磷酸化、糖基化和多肽链切割等。

(三)中心法则及其补充和发展

DNA 分子所储存的遗传信息通过自我复制传递给子代 DNA 分子,也可以经转录把遗传信息传递给 mRNA。mRNA 又可经翻译过程将特定的遗传信息翻译成各种蛋白质。这样 DNA 的复制、转录和翻译便构成了一个完整的遗传信息传递的过程,这一过程被称为信息流(information flow)。

最初认为遗传信息流的传递方向是由 DNA→RNA→蛋白质,单方向传递,不可逆转。Crick 把这一原则称为中心法则(central dogma)。1970 年,Baltimore 和 Temin 分别通过对某些 RNA 病毒的研究,发现 RNA 病毒中存在一种逆转录酶,在其作用下,可以 RNA 为模板合成 DNA,这个过程被称为逆转录现象。逆转录现象修正了中心法则,修改后的中心法则认为遗传信息不仅可以 DNA→RNA→蛋白质的方向传递,还可以 RNA→DNA→RNA→蛋白质的方向传递(图 4 - 10)。逆转录酶和逆转录方向的发现不仅对中心法则的发展有理论意义,而且在医学上对研究肿瘤的发生也有重要指导作用。

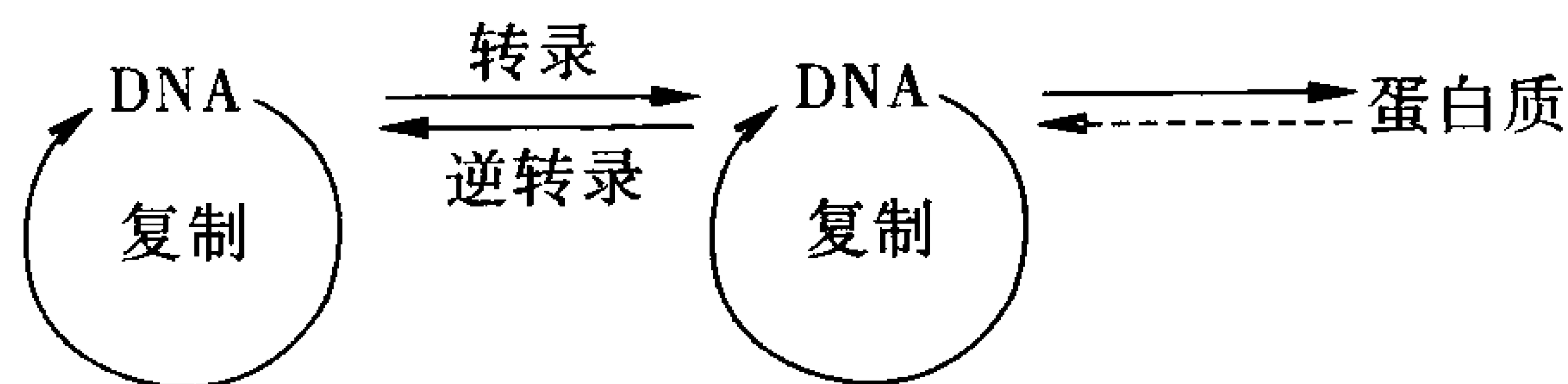


图 4 - 10　修改后的中心法则

中心法则说明了遗传信息传递的基本过程和蛋白质合成所遵循的规律,阐明了遗传性状的决定因素,因此在生物学和医学领域中具有非常重要的指导意义。

五、基因表达调控

每个细胞并非全部基因都能随时表达，而是在一定细胞周期的特定条件下，只有部分基因在表达，这表明基因是在环境和遗传因素的控制下有序表达的。1961 年法国遗传学家雅各布(Jacop)和莫诺(Monod)在研究大肠杆菌的乳糖代谢过程中提出“操纵子”(operon)学说，开始了基因表达调控的研究。操纵子是指功能上相关的一组基因，在染色体上串联存在、共同作用的一个转录单位。一个操纵子只含有一个启动序列(启动子)和数个可转录的编码基因。它既是基因的转录单位，也是基因表达的调控单位。

大肠杆菌对乳糖代谢的调控受控于乳糖操纵元。根据乳糖操纵元模型，乳糖操纵元包括两类基因：结构基因和操纵基因。结构基因是由 lacZ、lacY 和 lacA 三个彼此相连的基因组成，分别编码 β-半乳糖苷酶、透性酶和乙酰化酶。这些结构基因的一端有一个操纵基因 O(operator)，它长约 38 bp，其中有 26 bp 与启动子相重叠。操纵基因上游较远的部位或另外一个 DNA 分子上有一调节基因 R(regulator gene)，它可以转录、翻译形成阻遏物(repressor)，当蛋白阻遏物与操纵基因结合后，阻碍了 RNA 聚合酶Ⅱ与启动子的结合，从而使操纵基因处于关闭状态，不能进行转录和翻译(图 4-11)。乳糖操纵子一般处于关闭状态，当环境中有乳糖存在时，乳糖分子与阻遏物结合，引起阻遏物构型发生变化，不能与操纵基因相结合，RNA 聚合酶Ⅱ就与启动子结合开始转录、翻译，合成 3 个结构基因分别编码 β-半乳糖苷酶、透性酶和乙酰化酶。β-半乳糖苷酶将乳糖分解为葡萄糖和半乳糖，再被生物体吸收和利用(图 4-12)。这一过程被称为诱导(induction)。乳糖的分解伴随着半乳糖的增加，当半乳糖开始稳定存在时，阻遏物获得与其结合的可能。与半乳糖结合使阻遏物恢复了原有的构型，可以重新与操纵基因相结合，从而关闭 3 个结构基因的表达，所以乳糖的代谢产物——半乳糖对酶的合成起着负调控作用。

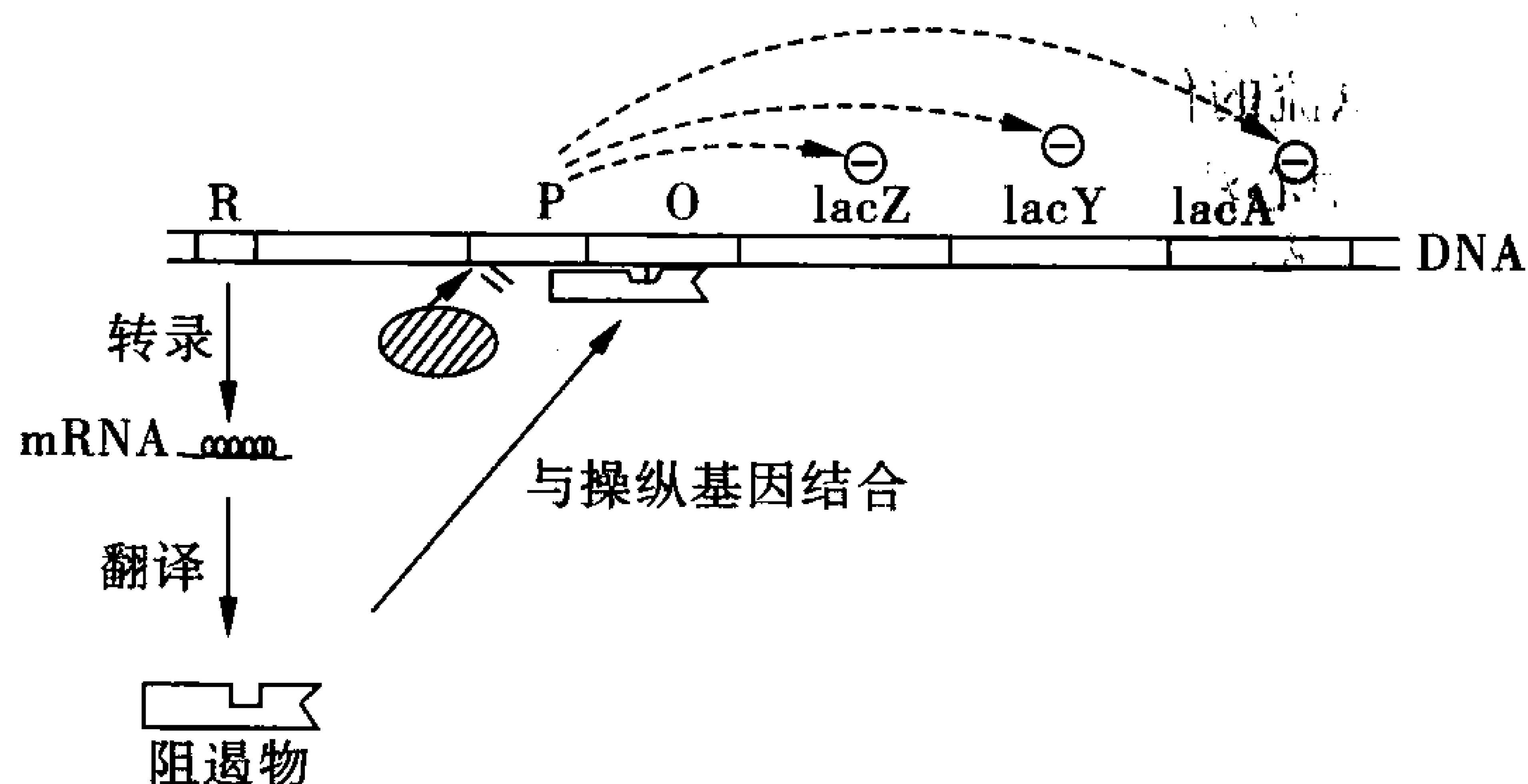


图 4-11 乳糖操纵子关闭状态

R. 调节基因 P. 启动子 O. 操纵基因

总之，结构基因的表达受操纵基因的控制，操纵基因的开关又受调节基因的制约，而调节基因的功能又取决于代谢产物的反馈作用。因此，大肠杆菌的乳糖代谢过程是一系列基因密切配合下所进行的一个自动调节的反馈系统。

Jacop 和 Monod 提出的大肠杆菌操纵子模型使人们认识到基因间的相互调节作用，

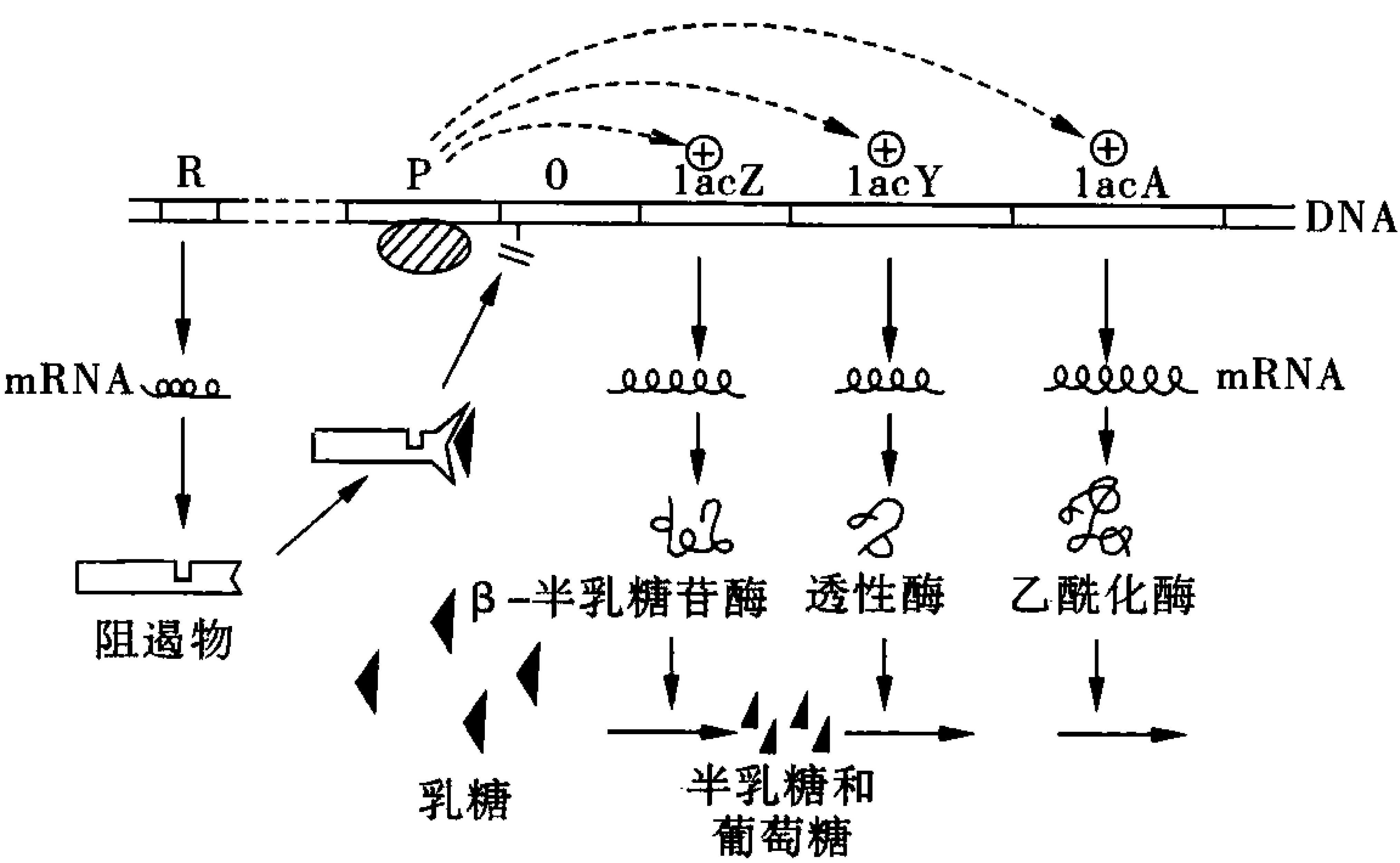


图4-12　乳糖操纵子的打开状态

解释了基因表达过程中的调控问题,说明在生物体内客观存在一个基因表达的调控系统。在真核生物中,同样存在着基因调控系统。由于真核生物细胞内基因数目远远超过细菌等原核生物,而且其细胞结构也更为复杂,所以其基因调控系统也更为复杂。虽然真核生物基因表达调控系统比原核生物的复杂许多,但二者均以转录水平的调控为主要方式。基因的有序表达能使一个代谢系统中的酶系统同时按所需要的数量准确地合成,使生物能更有效地适应环境的变化,对生物的生存和进化有重要影响。基因表达调控已成为当前基因研究的热点,对基因表达调控的认识是深入理解基因控制疾病的关键。真核生物基因表达调控包括转录前的调控、转录水平调控、转录后调控、翻译水平的调控和翻译后的调控。

(一)转录前的调控

染色质螺旋化的程度与 DNA 的转录活性有关。疏松的常染色质可以进行转录,固缩的异染色质由于存在着 DNA 的"超级螺旋化",阻碍 RNA 聚合酶沿 DNA 前进,从而抑制了转录。

真核细胞染色质的化学组成是很复杂的,除 DNA 外,还有组蛋白、非组蛋白和 RNA。"染色体重组实验"证明:染色质中的 DNA 与组蛋白结合后,DNA 即不进行转录。如果用酸将组蛋白从 DNA 中去除,则剩余的物质比原有的物质有更高的转录活性。如果再将组蛋白放回去,重组染色质又恢复了低水平转录活性。这表明组蛋白能抑制 DNA 的转录活性。非组蛋白在间期细胞核中能够解除组蛋白对 DNA 的转录抑制,促进 DNA 的转录,而且还能决定转录产物 mRNA 的性质,所以非组蛋白也是重要的基因调控成分。

"组蛋白转位模型"说明了真核细胞内组蛋白和非组蛋白在基因调控中的作用机制(图4-13)。组蛋白与 DNA 结合能抑制基因的转录。一种特异性的非组蛋白原来连接在 DNA 的一个特定位置上。当这个非组蛋白磷酸化以后,磷酸基带负电荷,于是非组蛋白就与带负电荷的 DNA 排斥,并与带正电荷的组蛋白强烈地结合在一起。组蛋白和非组蛋白复合体从 DNA 上脱落下来,这部分 DNA 也就裸露出来,不再受组蛋白的抑制而开始转录。如果非组蛋白去磷酸化,即与组蛋白分开,组蛋白重新结合 DNA,使活化的 DNA

受抑制，转录停止。非组蛋白的磷酸化可受细胞内的 cAMP 浓度的调节，cAMP 通过激活蛋白激酶，使非组蛋白磷酸化，磷酸化后的非组蛋白与组蛋白结合，解除其对 DNA 的抑制。

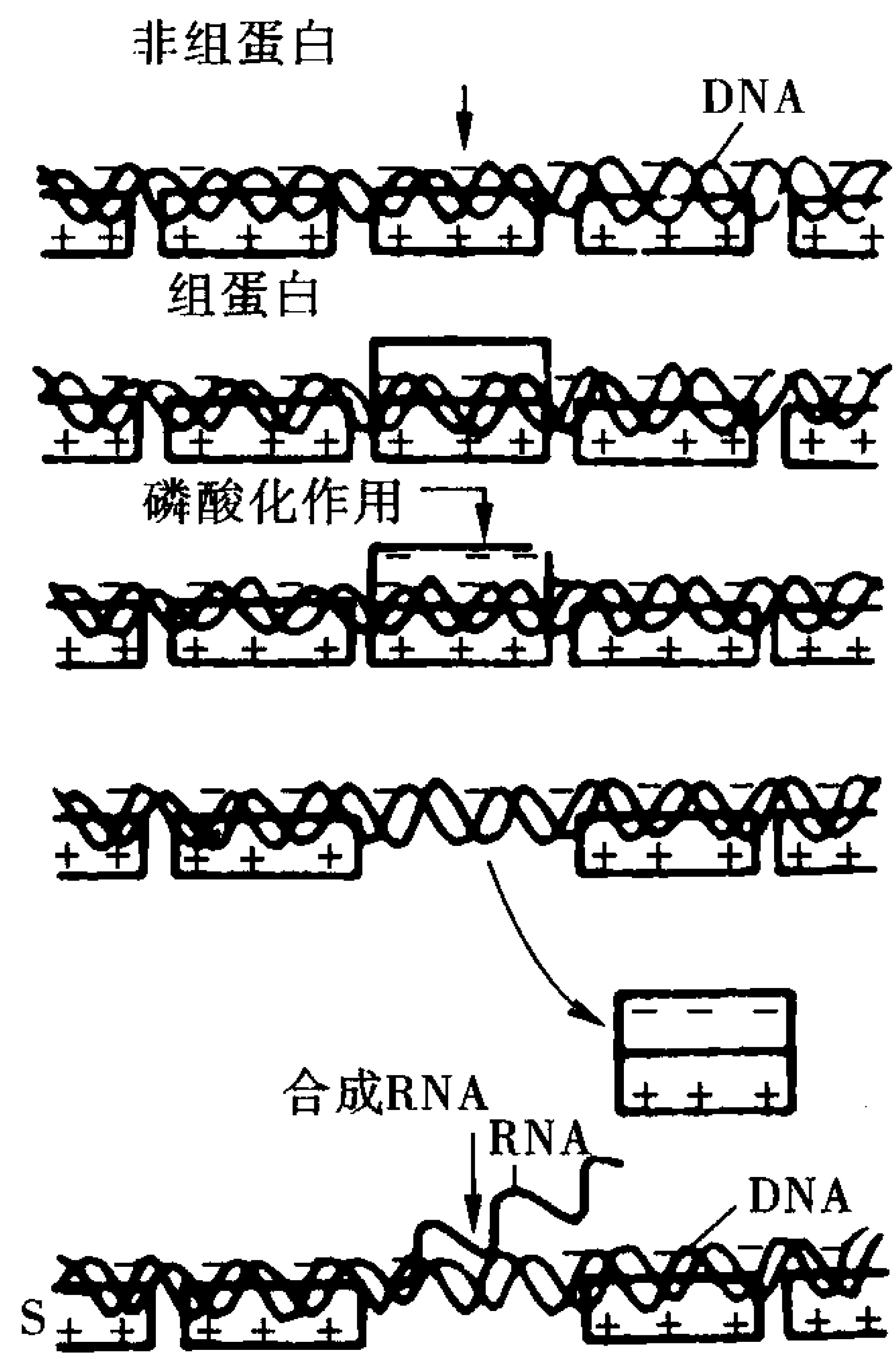


图 4－13 组蛋白转位模型

"整合基因"调节假说说明了转录前的另一种基因表达调控形式（图 4－14）。这种假说认为真核细胞基因调控系统与原核细胞相似，真核细胞的结构基因受控于相邻的感受器（receptor），感受器相当于原核细胞的操纵基因，经常抑制着结构基因的活性。整合基因（integrator）相当于原核细胞的调节基因，它可以作用于感受器，使之解除对结构基因的抑制。整合基因又受感受基因（sensor）的激活。当细胞膜上的受体与激素结合成激素－受体复合物以后，作用于感受基因，感受基因可激活其相邻的整合基因，整合基因活化物可解除感受器对结构基因的抑制，从而开始转录。

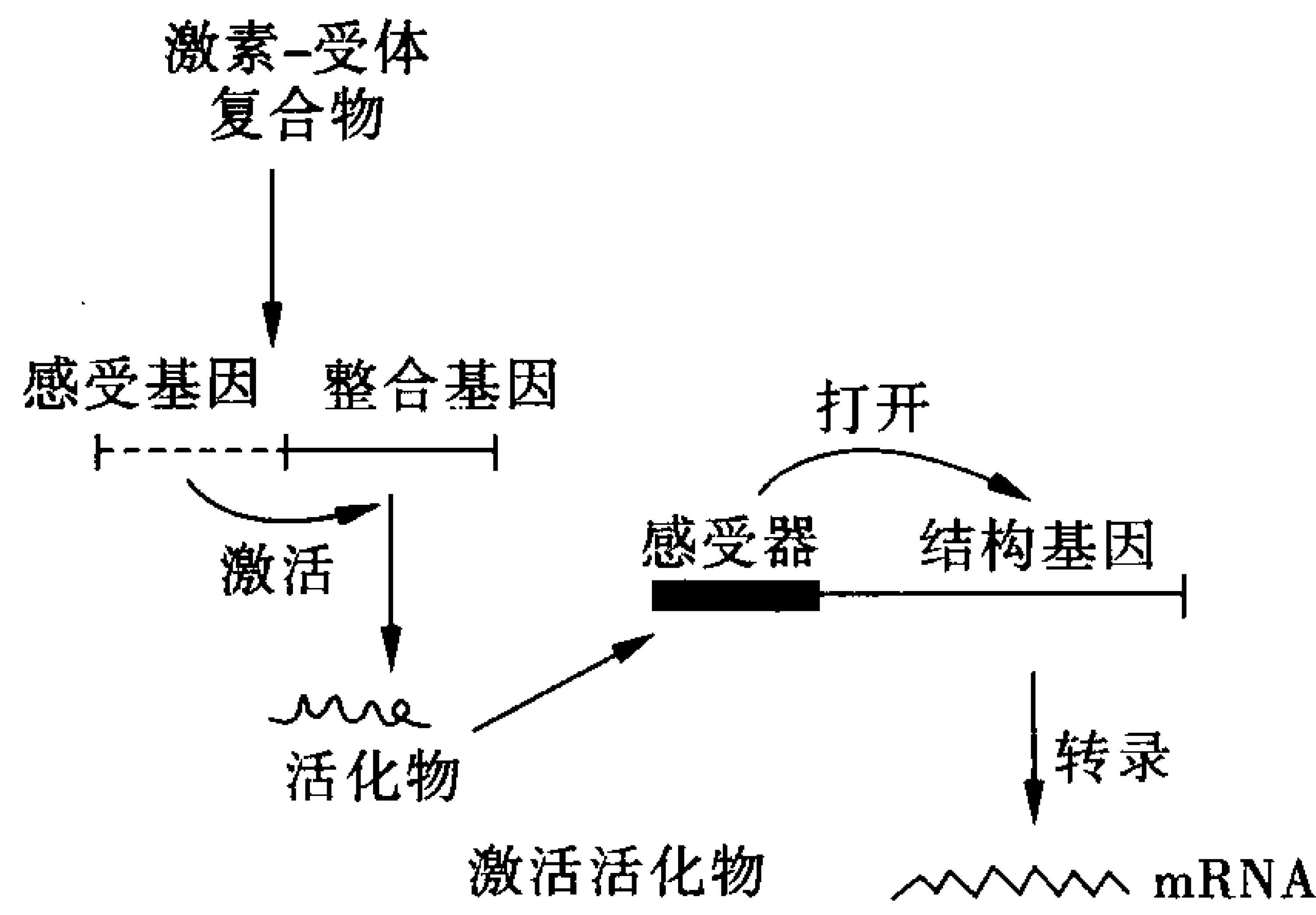


图 4－14 真核细胞基因调控系统的模型

在这个调控系统中一个感受基因可以控制几个整合基因,一个整合基因所形成的活化物可作用于几个感受器,每个感受器又可对几个不同或不连续排列在一起的结构基因发挥调节作用。因此,在感受器的作用下,分散在不同染色体不同部位上的不同基因可以得到协调的调控。同时一个结构基因又可以有几个感受器,可感受几个外界环境的影响,以适应外界环境的各种变化。

(二)转录水平的调控

转录水平的调控是真核基因表达调控的关键。在真核生物中,结构基因的5′端有启动子,在5′或3′端还有增强子,启动子和增强子组成基因的调控区,是真核生物基因转录调控的两个关键的顺式作用元件。启动子为RNA聚合酶提供附着位点,并使其准确识别转录起始位点,在转录因子的协助下,启动子与RNA聚合酶结合开始转录。增强子可明显增强启动子的调控效应。此外,RNA聚合酶的种类和数量对转录也有重要的调节作用。

真核生物转录调控大多是通过顺式作用元件和反式作用因子的相互作用而实现的。反式作用因子是指与顺式作用元件专一性结合的一些转录因子,例如,识别与TATA区结合的TFⅡD,与CAAT区结合的CTF,识别GGGGCGG序列的SPⅠ等,这些因子对基因的转录有重要的调控作用。基因的所有顺式作用元件都要和相应的反式作用因子结合,并通过蛋白质之间的作用才能实现它们对基因转录的调控。

(三)转录后调控

真核细胞中,转录的最初产物是核内异质RNA,其长度比成熟RNA大得多。这种核内异质RNA需要经过加工剪接,切掉内含子和非编码区的侧翼序列,把几个外显子按照顺序连接起来,才能形成成熟的mRNA。这种加工的效率以及mRNA的稳定性属于转录后调控。

(四)翻译水平的调控

在真核生物的细胞中,翻译过程主要涉及mRNA、tRNA、核糖体和可溶性蛋白质因子四种成分,因而翻译过程受核糖体数量、RNA的成熟度、启动因子(IF)、延长因子(EF)、释放因子(RF)以及各种酶的影响。RNA寿命的长短与其作为模板的次数有关,影响所编码基因表达的效率。以上这些因素可能影响翻译的速度、翻译产物的完整性或产物的生物活性,属于翻译水平的调控。

(五)翻译后的调控

真核细胞翻译的最初产物常常是一个原始的较大的蛋白质分子,有时必须经酶切成更小的分子才能有生物活性;有时需经磷酸化;有的产物仅是构成活性蛋白质的一个亚基或前体,要发挥功能还需要进行一系列的修饰、加工。如某些分泌蛋白或膜蛋白,在它们的N端有15~25个富含疏水侧链氨基酸组成的前导序列,也称信号序列(signal sequence),该序列能引导新合成的肽定位于膜上。当新合成的蛋白质分子定位到细胞膜上后,信号肽将被切除,这是成为功能蛋白质所必需的。此外,某些蛋白酶需经激活后才具有活性,这种激活过程也属于翻译后调控。

第三节 基因突变与修复

遗传物质是相对稳定的，但又是可变的。遗传物质的变化以及由此引起表现型的改变，叫做突变（mutation）。突变最先由 De Vries 在 20 世纪初提出，广义的突变包括两类，即染色体畸变（chromosomal aberration）和基因突变（gene mutation）；狭义的突变仅指基因突变。本节重点介绍基因突变。基因突变是指基因组 DNA 分子某些碱基或顺序发生改变，导致原有的遗传性状发生改变或出现新的性状。同时，自然界里诱变因素很多，DNA 分子或基因片段在各种诱变因子直接或间接作用下，经常发生碱基组成或排列顺序的变化，如果这些变化都表现为基因突变，机体将难以生存，因此，机体的各种基因必须保证高度的稳定性。为了保持 DNA 分子所携带基因的稳定性，很多生物体的细胞进化形成了 DNA 修复系统。

一、突变

基因突变在自然界普遍存在，它是生物进化发展的根本源泉。基因突变可以发生在生殖细胞中，这时后代中将出现遗传性质的改变，突变基因将存在于子代的每个细胞中。基因突变也可发生在体细胞中称为体细胞突变（somatic mutation）。在有性生殖的个体中，这种突变不会造成后代的遗传改变，而主要是导致突变细胞在形态和功能上的改变，一旦突变的体细胞经有丝分裂，形成一群具有相同遗传改变的细胞时，这样的细胞群就构成了一个突变克隆或突变的无性系，它是细胞恶变和癌症发生的基础。基因突变有如下四个共同特点。

1. 稀有性　基因突变是一种稀有事件，在人类生殖细胞中，每 1 万 ~ 100 万个生殖细胞中才有一个基因发生突变。

2. 多向性　基因突变的方向是多样的，基因 A 可以突变为等位基因 a_1、a_2、a_3。人类的 ABO 血型就是由 I^A、I^B 和 i 这三种基因构成的复等位基因所决定的，这也是由一个基因位点上的基因突变所形成的。

3. 可逆性　基因 A 可以突变为等位基因 a，而基因 a 也可突变为等位基因 A，这种突变称为回复突变。染色体畸变不能发生回复突变，只有基因突变能发生回复突变，这是两种突变的根本区别。

4. 有害性　大部分基因突变对生物本身来说是有害的。人类遗传病大部分是由基因突变所造成的，任何一种基因突变都将扰乱原有遗传基础的均衡，多数情况下产生有害的效应。

突变是一个过程，通过突变而出现的基因称为突变基因。我们将自然状态下未发生突变的类型称为野生型（wild type）；突变后所形成的新生类型称为突变型（mutant）。事实上，各种等位基因的产生都是由于基因突变而形成的。基因突变所形成的突变型可以是中性的，既不产生优化效应，也无有害作用。自然界中，生物中某些基因的中性突变也可为生物进化提供丰富的原料和研究材料；同时，有些突变可能是有害的，很多疾病基因最初都是由正常基因突变而来。

基因突变可以是自发的,也可以是诱发的。凡是在细胞正常生活过程中产生的,或受环境因素随机作用而发生的突变,称为自发突变(spontaneous mutation);经过人工处理而发生的突变称为诱发突变(induced mutation)。能够诱发基因突变的化学药品和物理因素统称为诱变剂(mutagen)。任何一种生物都有发生自发突变的可能性,也都能经人工处理而发生诱发突变。例如,诱发碱基替代的化学药品有天然碱基结构类似物,如5-溴尿嘧啶、亚硝胺、羟胺、氮芥及烷化剂等。物理因素,如X射线和紫外线等也能诱发突变。许多自发突变很可能是诱发突变。一部分自发突变可能是被自身所产生的诱变物质诱发产生的诱发突变。许多生物可产生诱变物质如咖啡碱、重氮丝氨酸等,在长久储藏的洋葱种子中曾经提取到具有诱变作用的物质。过氧化氢是一种诱变剂,也是一种正常代谢产物。生物也可能不自觉地接触环境中的诱变物质,从而被诱发基因突变。另外一部分自发突变可能是由地球表面的宇宙射线、紫外线等诱发的。

二、基因突变的分子机制

(一)基因突变的种类

突变是无法进行单系统分类的,一般是从不同的角度进行分类,如上述自发突变和诱发突变就是根据突变形成的过程进行分类。

首先,根据DNA碱基序列改变多少,可以分为单点突变和多点突变。单点突变只有一个碱基对发生改变,可以是碱基替代、碱基插入或碱基缺失。但点突变这个术语通常用来指碱基替代,即一个碱基对被另一个不同的碱基对替换。碱基替代包括转换(transition)和颠换(transversion)(图4-15),转换指嘌呤到嘌呤或嘧啶到嘧啶的改变;颠换指嘌呤到嘧啶或嘧啶到嘌呤的改变。转换是最常见的点突变形式。例如异常血红蛋白HbC就是由于β珠蛋白基因的第6位密码子三联体GAA变为AAA,转录后mRNA中的密码子也有相应的改变,翻译出的多肽链中,谷氨酸变为赖氨酸,由此导致疾病发生。颠换也

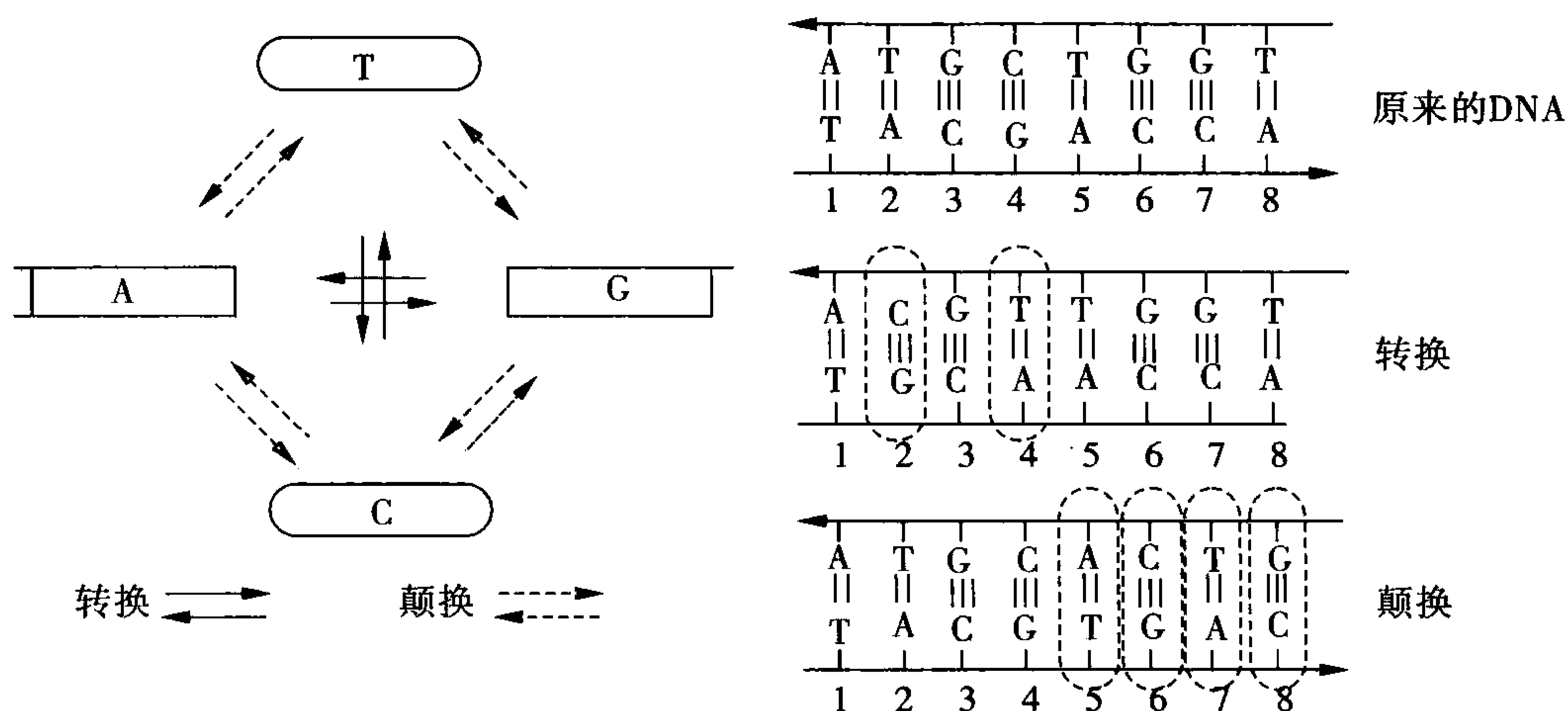


图4-15　碱基置换替代的几种形式

常导致疾病，异常血红蛋白 HbS 的病因就是由于 β 珠蛋白基因的第 6 位密码子三联体 GAG 变为 GTG，转录后 RNA 的密码子由 GAG 变为 GUG，翻译出的多肽链中，谷氨酸成了缬氨酸。另外，碱基插入和碱基缺失与插入突变和缺失突变有不同的含义，插入突变和缺失突变一般指较长碱基序列的插入和缺失。

根据对阅读框架的不同影响，突变可以分为移框突变和非移框突变。在 DNA 分子中插入或缺失一个或两个及其他在同一位点插入或缺失非三的整数倍的碱基个数时，将造成这一位点以后的氨基酸发生改变，称为移框突变（frame - shift mutation）（图 4 - 16）。例如，异常血红蛋白 Hbwayne 的 α 链第 138 位 TCC（丝氨酸密码）丢失一个 C，致使 3′端碱基顺序依次位移，重新编码，结果使第 142 位终止密码变为可读密码，肽链翻译延长至 147 位终止。扁平碱性染料分子的嵌合也能引起移框突变。移框突变的结果将导致突变部位及其以下的多肽链氨基酸种类和顺序发生改变。因此，移框突变的遗传后果一般比较严重，甚至导致严重的遗传病。

	酪	丝	脯	苏	谷		
……	UAC	AGU	CCU	ACA	CAA		……正常密码子顺序
	酪	精	丝	酪	精		
……	UAC	AGA	UCC	UAC	AGA	A	……第二个密码子插入一个碱基
	（终止）	缬	亮	谷酰			
……	UAA	GUC	CUA	CAG	AA		……第一个密码子缺失一个碱基

图 4 - 16 密码突变引起氨基酸顺序改变

动态突变（dynamic mutation）是指在人类基因组中存在的一些微卫星 DNA 或称为短串联重复序列（short tandem repeat，STR），尤其是三核苷酸的重复，在靠近基因或位于基因序列之中时，其重复次数在一代一代的传递过程中会出现明显增加的现象。动态突变将导致某些遗传病的发生，例如，脆性 X 综合征（FraX）是一种最常见的 X 连锁的智能低下综合征。该病的分子遗传学基础即是由于三核苷酸（CGG）n 重复序列的拷贝数增加所致，该病患者 FMR 基因中 CGG 三核苷酸的重复拷贝数可以大于 200 次，而正常个体该序列的重复次数一般在 6 ~ 50 次之间。

（二）诱发突变的因素与机制

1. 碱基类似物的掺入　碱基类似物（base analogue）是指和 DNA 分子中的某个碱基结构十分相识的化合物。一些化合物的分子结构类似构成 DNA 分子的四种碱基，当 DNA 复制时，这些类似物可能代替正常的碱基掺入到 DNA 或 RNA 分子中引起突变。如 5 - 溴尿嘧啶（BU）、2 - 氨基嘌呤（AP）等。5 - 溴尿嘧啶（BU）是胸腺嘧啶（T）的碱基类似物（图 4 - 17），二者的区别在于胸腺嘧啶第 5 位碳原子上是甲基（ - CH3），而 5 - 溴尿嘧啶的该位置是溴原子。5 - 溴尿嘧啶有酮式和烯醇式两种异构体，在 DNA 复制过程中酮式的 BU 代替了 T，使 A = T 碱基对变为 A = BU。在下一次 DNA 复制中烯醇式的 BU 和 G 配对，而出现 G = BU 碱基对，再下一次复制中 G 和 C 配对，从而出现 G≡C 碱基对，完

成了 A = T→ G≡C 的置换(图 4 - 18)。BU 之所以能促成这一置换是由于嘧啶 5 位上溴原子代替了甲基后,酮式较易转变为烯醇式,因而烯醇式嘧啶生成较多。BU 诱发 G≡C →A = T 的转换机制也是如此(图 4 - 19)。

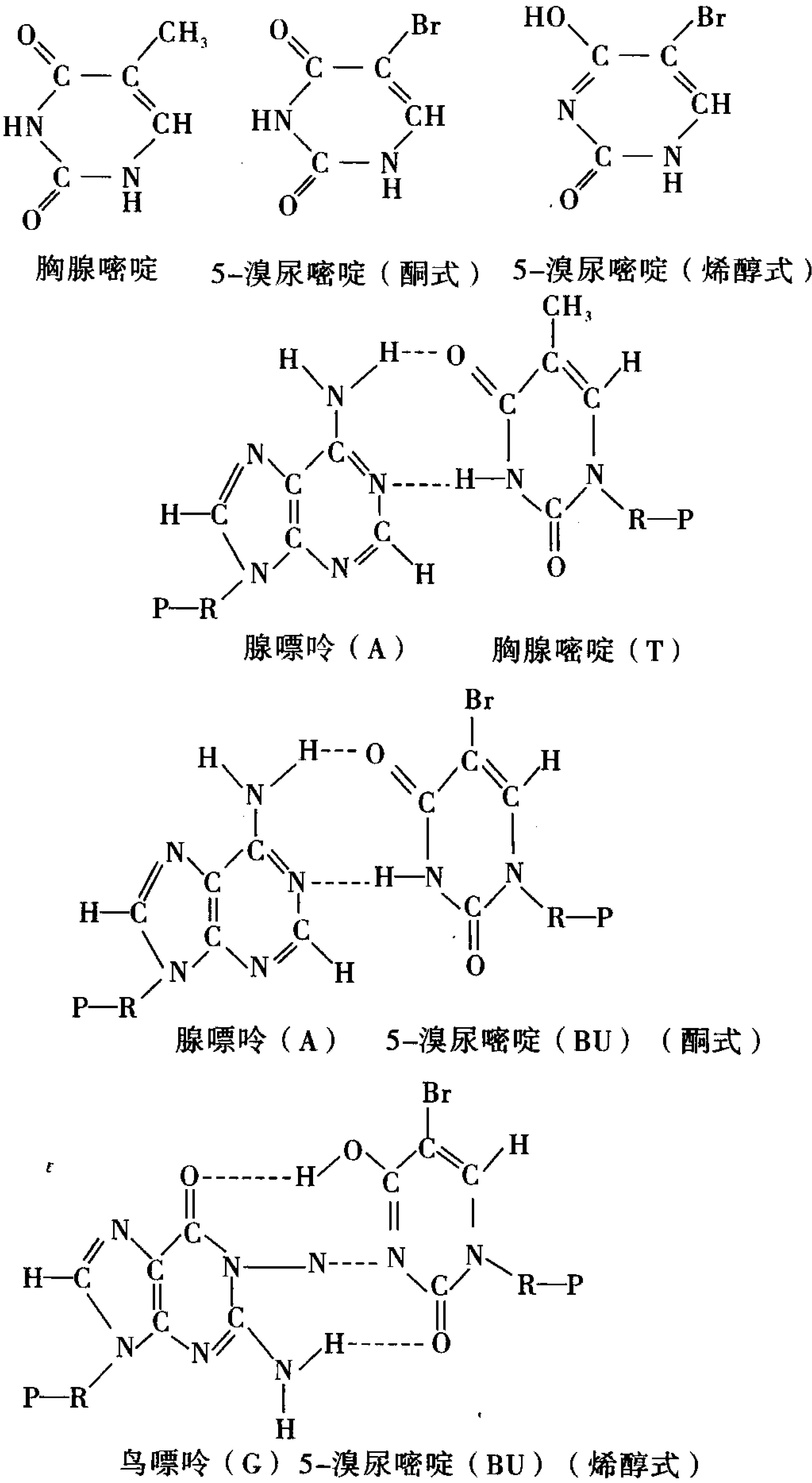


图 4 - 17　5 - 溴尿嘧啶(BU)与胸腺嘧啶(T)的碱基类似物

BU 以酮式存在时,与腺嘌呤(A)配对,以烯醇式存在时,则与鸟嘌呤(G)配对。

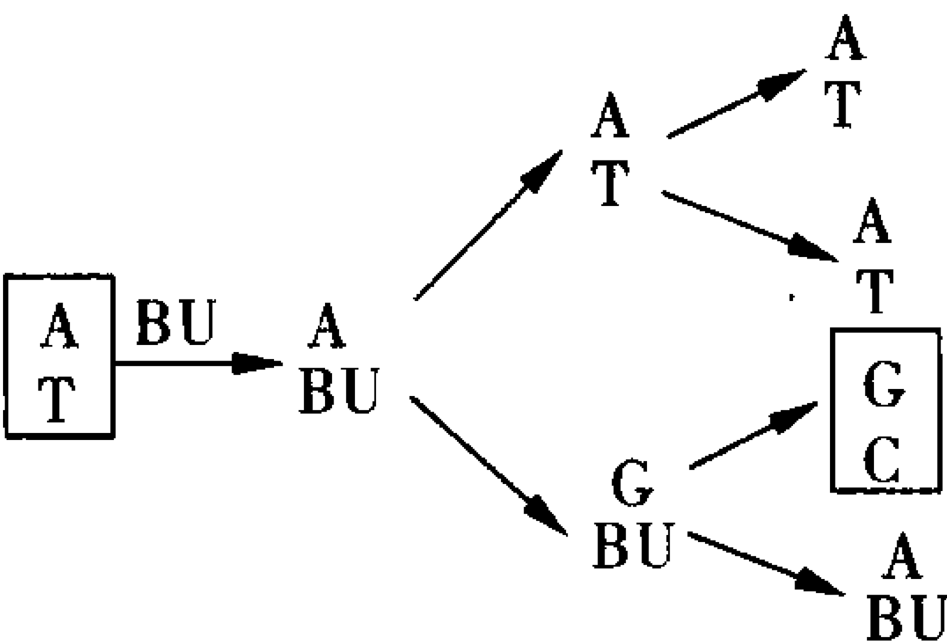


图4-18 BU诱发A=T→G≡C的作用机制
BU.烯醇式的5-溴尿嘧啶

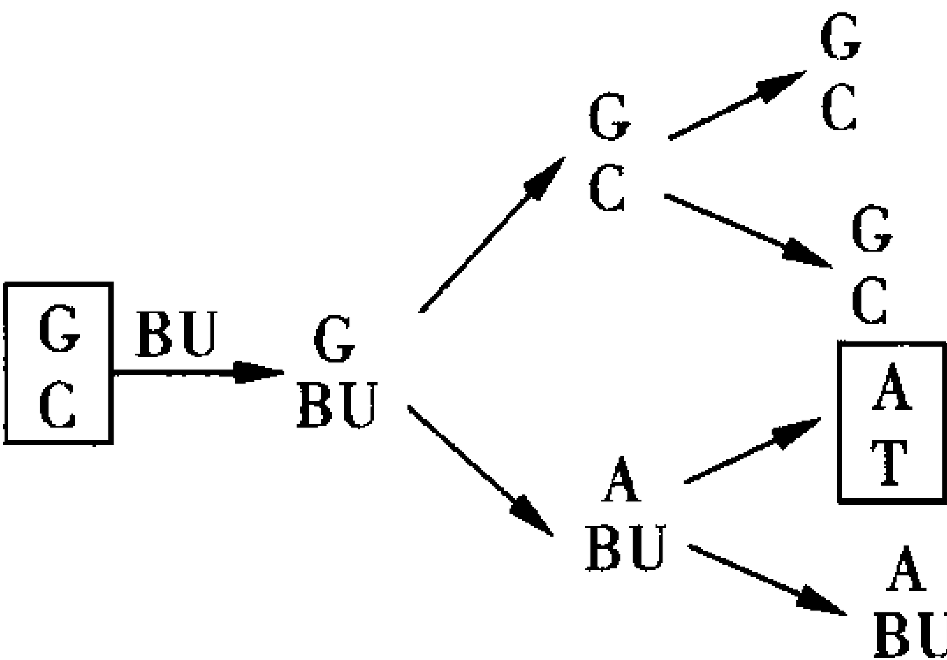


图4-19 BU诱发G≡C→A=T的作用机制
BU.烯醇式的5-溴尿嘧啶

2. DNA分子上碱基的化学修饰　许多化学物质都能以不同的方式修饰DNA的碱基，然后改变其配对性质而诱发突变。常见的化学诱变剂有亚硝酸、羟氨、甲磺酸已酯等。

（1）亚硝酸的氧化脱氨反应　亚硝酸具有氧化脱氨基作用，可以使含有NH2基的碱基（A、G、C）产生氧化脱氨反应，使氨基变为酮基，然后改变其配对性质，造成碱基转换突变。亚硝酸作用于腺嘌呤（A）使其脱氨基而变成次黄嘌呤（HX），作用于胞嘧啶（C）使它变为尿嘧啶（U）。A和C的氨基变为酮基带来碱基配对关系的改变，通过DNA复制造成A=T→C≡G、C≡G→A=T的颠换（图4-20）。

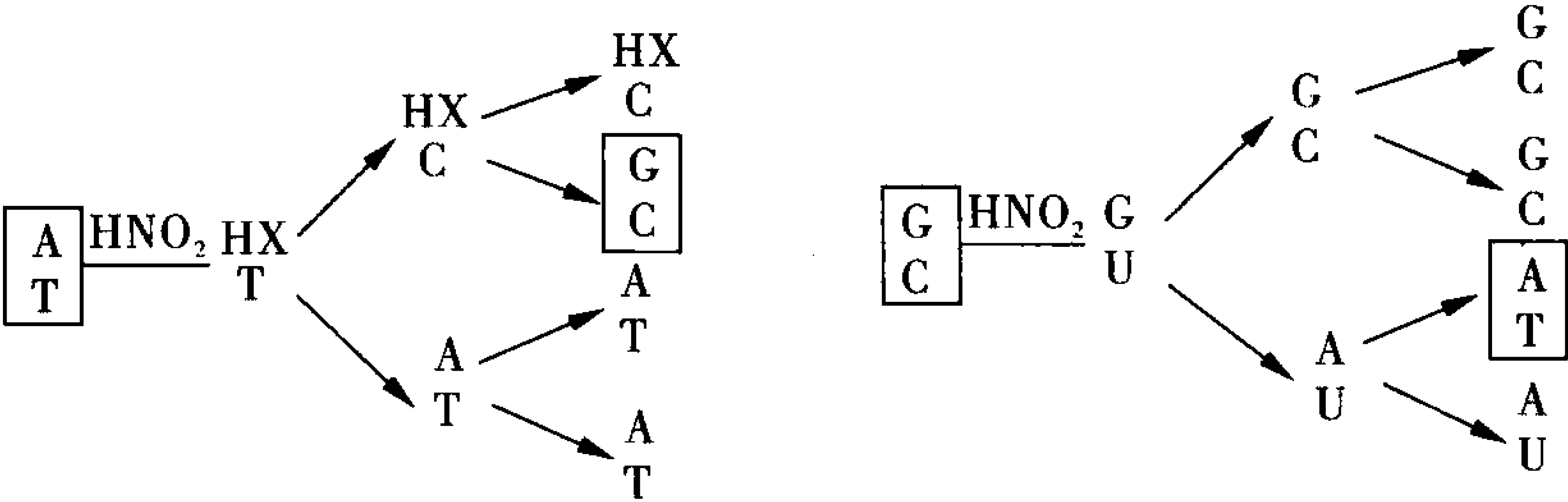


图4-20 亚硝胺的诱变机制

（2）烷化剂（alkylating agent）　是一类特别有效的化学诱变剂，包括芥子气、工业上常用的硫酸二乙酯、亚硝基胍等。它可以使鸟嘌呤烷化，烷化的鸟嘌呤与糖的结合键发生水解，并且从DNA链上脱落，产生去嘌呤作用。大部分的无嘌呤位点可以被无嘌呤内切酶系统所修复，但有时复制在修复前进行，在无嘌呤的位点可以插入任何一个碱基。在第

二轮复制以后，原来的 GC 碱基对可以变为任意一个碱基对，既有转换又有颠换（图 4－21）。

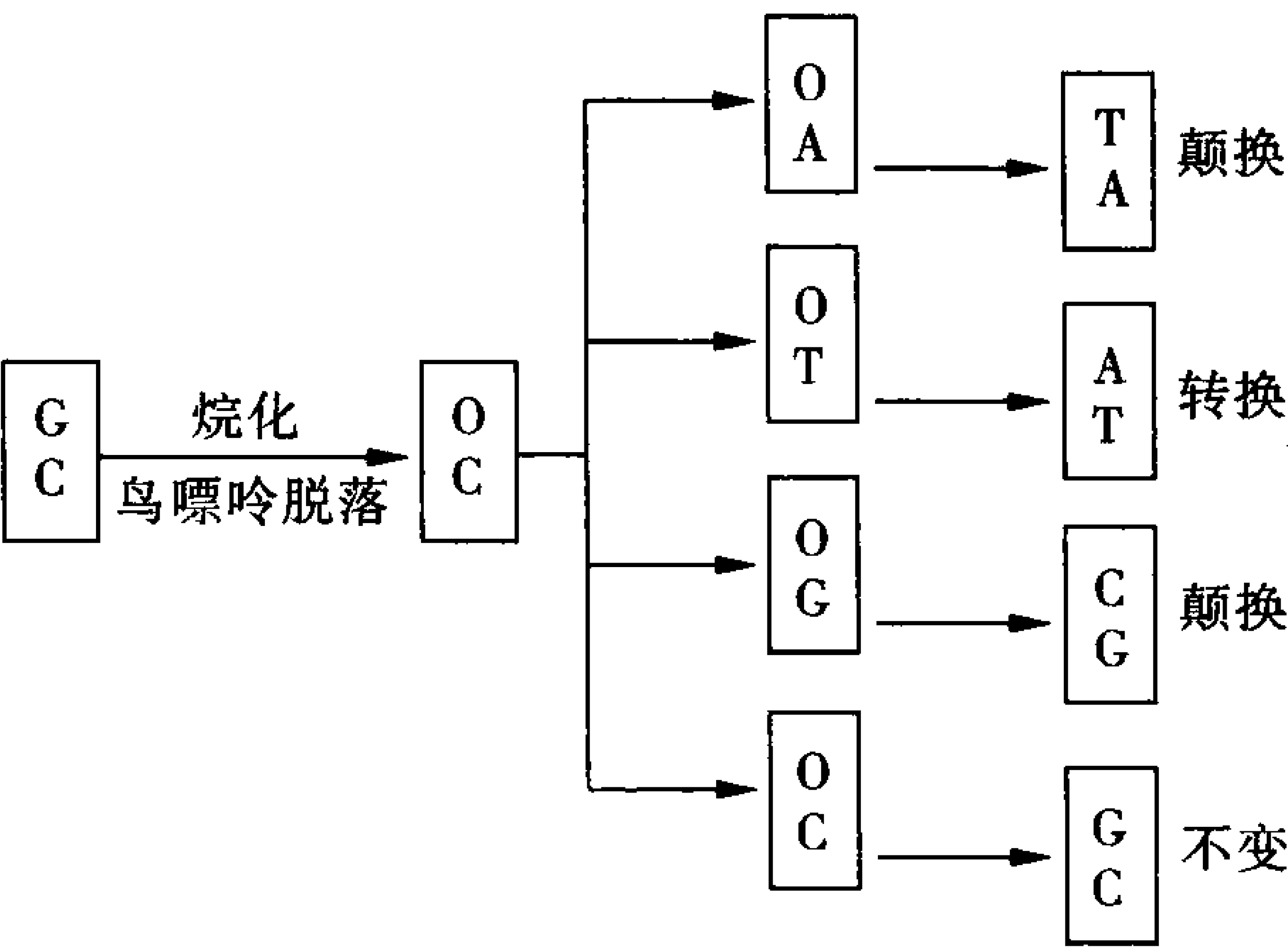


图 4－21　烷化剂的脱嘌呤诱变作用

几种诱变剂产生的转换和置换见表 4－2。

表 4－2　由各种诱变剂产生转换和置换

诱变剂	碱基对置换	
	转换	颠换
羟胺	GC→AT	
亚硝胺	AT←→GC	
硫酸二乙酯	GC→AT	GC→TA
5－溴尿嘧啶	AT←→GC	GC←→CG
2－氨基嘌呤	AT←→GC	

3. 嵌合剂及其诱变作用　原黄素、吖黄素、吖啶橙等吖啶类染料分子含吖啶稠环，这些有三环结构的扁平化合物分子能插入 DNA 相邻碱基对间（图 4－22），使相邻的碱基对分开一定的距离。含有这种染料分子的 DNA 在复制时，以一种未知的机制插入一个或两个碱基，诱发插入突变；有时也会诱发单碱基缺失突变。

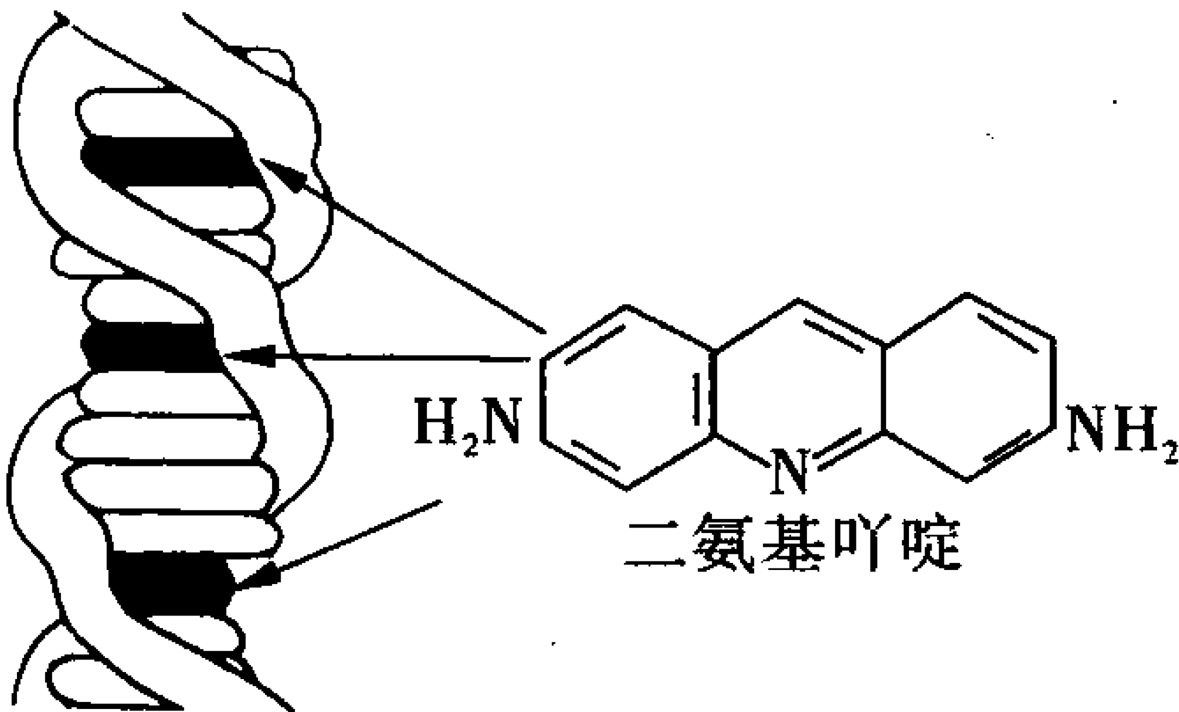


图 4－22　吖啶类及其诱发突变机制

三、基因突变与突变效应

基因的核苷酸序列决定了多肽链上氨基酸的组成和排列顺序，DNA 分子核苷酸序列只有保持稳定，才能保证由基因所控制的蛋白质（酶）合成的稳定性。不同的突变形式可能产生不同程度的突变效应，如碱基替代。碱基替代是一种较为常见的突变形式，根据其对遗传信息的改变可以分为以下几种。

1. 同义突变（synonymous mutation） 是指由于密码子具有兼并性，使改变后的密码子与改变前的密码子所编码的氨基酸一样，并没产生突变效应。例如，DNA 分子中，GCG 的第三位 G 被 A 取代而成 GCA，则 mRNA 中相应的密码子 CGC 就被转录为 CGU，但是 CGC 和 CGU 都是精氨酸的密码子，这些密码子有如“同义词”，翻译成的多肽链没有变化，这种突变称为同义突变。

2. 错义突变（missense mutation） 是 DNA 分子中碱基对置换后改变了 mRNA 上的密码，从而影响合成的多肽链中一个氨基酸被另一个氨基酸所取代，产生突变效应，这种情况称为错义突变（图 4－23）。

DNA…… CAT……← A代替T（颠换）……CTT（正常）……T代替C（转换）→……TTT……

mRNA……GUA…… ……GAA…… ……AAA……

蛋白质……缬氨酸…… ……谷氨酸…… ……赖氨酸……

表现型 HbC 正常 HbS

图 4－23 错义突变图解

3. 无义突变（nonsense mutation） 当碱基置换或移框突变导致 mRNA 上出现 3 个终止密码子（UAG、UAA、UGA）中的任何一个时，多肽链提前终止合成，所产生的蛋白质失去活性或丧失正常的功能，出现突变效应，称为无义突变。例如，DNA 分子中 ATA 变为 ATT，相应 mRNA 上的密码子便从 UAU 变成 UAA，UAA 是终止信号，因此翻译便到此停止，肽链缩短。

碱基替代中的错义突变和无义突变以及移框突变改变了蛋白质的氨基酸组成和排列顺序，常常会产生一定的细胞生物学效应。另外，与无义突变相反，当 DNA 分子中的一个终止密码子发生突变，成为编码氨基酸的密码子时，多肽链的合成将继续下去，直至遇到下一个终止密码时才能停止，因而形成延长的异常肽链，这种突变称为终止密码突变（terminator codon mutation），也是一种延长突变（elongation mutation）。终止密码突变具有更强的突变效应，例如，人的血红蛋白链突变型（Hb constant spring）比正常的多肽链多 31 个氨基酸。

为了保持遗传的稳定性，生物体不仅利用各种修复系统来减少突变的有害效应，而且还通过突变来抑制突变的有害效应，如抑制基因突变（suppressor gene mutation）。基因内部不同位置上的不同碱基可以发生两次突变，其中一次突变抑制了另一次突变的效应，这种突变称为抑制基因突变。例如 Hb Harlem 是 β 链第 6 位谷氨酸变成了缬氨酸，第 73 位

天冬氨酸变成天冬酰胺。如果单纯 β6 谷氨酸→缬氨酸，则可产生 HbS 病，往往造成死亡。但 Hb Harlem 临床表现则较轻，即 β73 的突变抑制了 β6 突变的有害效应。

基因突变可能对蛋白质的功能造成不同程度的影响，有的将使蛋白质的翻译、加工或转运受阻，影响蛋白质的合成；有的将影响蛋白质的全部或部分功能。有的突变还能影响到其他蛋白的合成，如丙种球蛋白缺乏症，突变的基因并没有出现在免疫球蛋白的基因座上。有时一个基因缺失能够影响多种蛋白质的合成和功能，如Ⅱ型黏脂病，一种磷酸转移酶缺失导致多种溶酶体酶缺失，这些溶酶体酶的基因并没有缺失。

基因突变对蛋白质功能造成的影响是否在细胞水平上表现出来，还与基因编码蛋白质在细胞生命周期中的作用有关。现已证明，很多癌症的发生和基因突变直接相关，许多癌基因和肿瘤抑制基因已被发现，它们发生突变将增加癌症发生的概率。

四、DNA 损伤的修复

在长期的进化过程中，生物体不仅演化出能纠正偶然复制错误的系统，如 DNA 聚合酶 3’-5’的校对功能、尿嘧啶-N-糖基酶系统，而且还存在能修复环境因素和体内化学物质造成 DNA 损伤的系统，如光复活系统、切除修复系统等。为了对付外源 DNA 的侵入，有的生物还演化出了限制修饰系统，如细菌中的内切酶可以在特定位点切断外源的 DNA，而对自身 DNA 的该位点采用其他酶类修饰，以避免被同一种内切酶切断。光修复(photo repair)、切除修复(excision repair)和复制后修复(post-replication repair)是已知 DNA 的三种修复方式，其中切除修复是人类 DNA 修复系统最主要的修复方式。

(一)光修复

波长为 300~600 nm 的可见光照射可以激活光复活酶(photoreactivating enzyme)，这种酶能识别并作用于紫外线照射后产生的嘧啶二聚体，将它分解为单体状态，使 DNA 恢复正常的构型（图 4-24）。光修复普遍存在于细菌、酵母、原生动物中，在哺乳动物以及人类的淋巴细胞和皮肤成纤维细胞中也曾经发现。光修复主要是低等生物的一种修复方式。

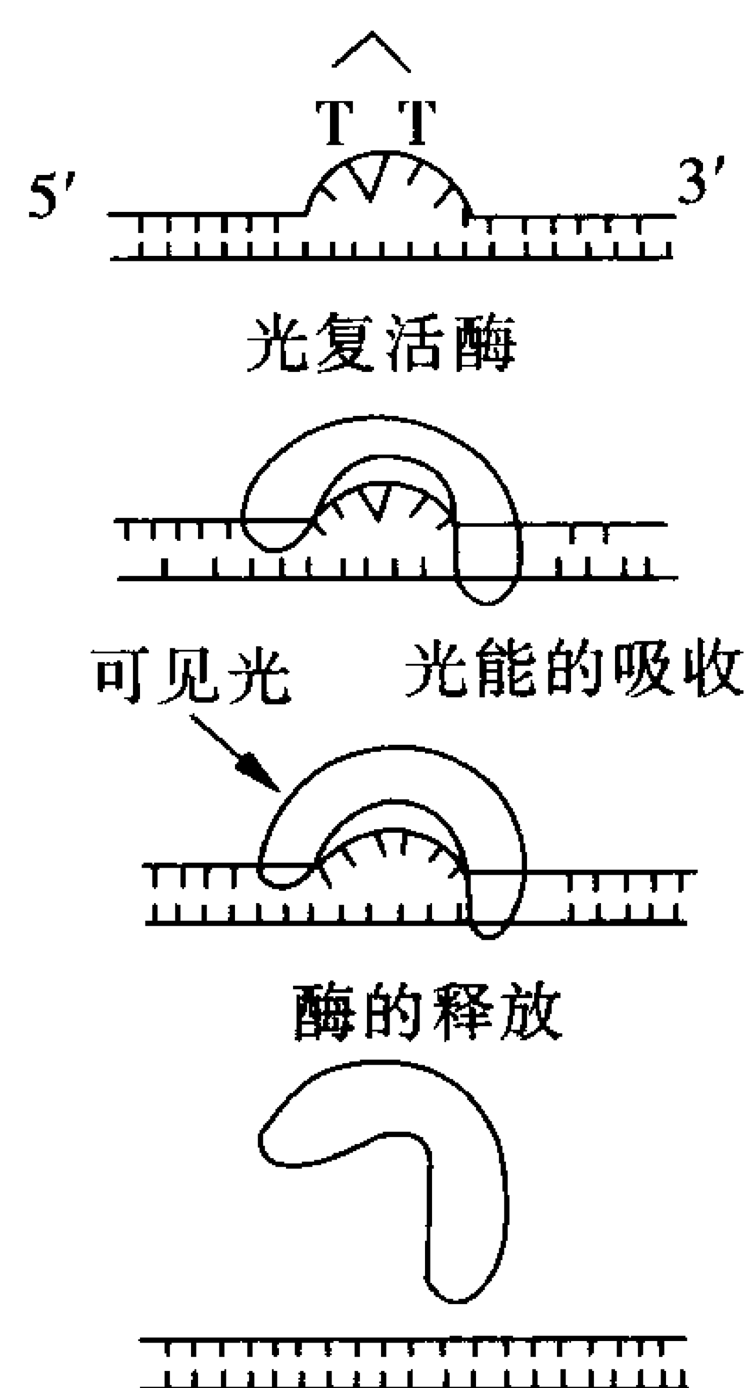


图 4-24　DNA 损伤的光修复

(二)复制后修复

复制后修复又称重组修复(recombination repair)，是以 DNA 分子的重组为基础的修复系统。复制后修复首先是复制，含有嘧啶二聚体或其他结构损伤的 DNA 在复制时，子链中损伤部位的对应处出现缺口。在这一 DNA 损伤诱导产生的重组蛋白作用下，完整的母链与有缺口的子链发生重组，母链来的核苷酸片断补充了子链上的缺口。重组后原来母链中的缺口可以通过 DNA 聚合酶的作用，以对侧子链为模板，合成单链 DNA 片断来填补；然后同样在连接酶的作用下，以磷酸二酯键使新片段与旧链相连接而完成修复过程（图 4-25）。这一过程的特点是不需立即从亲代的 DNA 分子中除去受损伤的部分，仍能保证 DNA 复制的继续进行。

重组修复机制现在仍是一种假说，其真实的机制尚不清楚。如果两条链上的两个二聚体距离较近，一般重组修复系统不能修复。

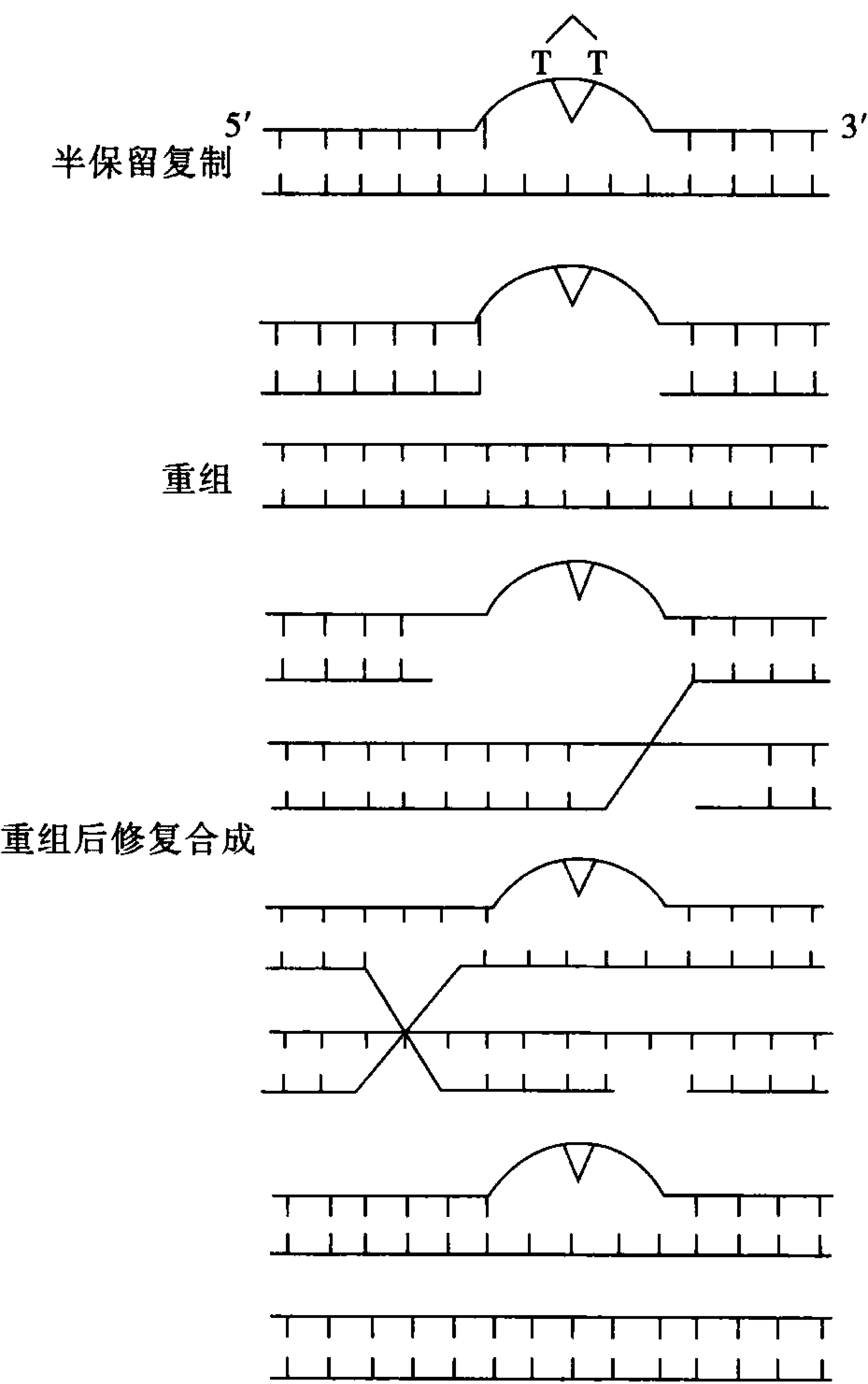


图 4-25 DNA 损伤的重组修复

(三) 切除修复

切除修复是人类 DNA 的主要修复方式，它是在一系列复杂酶促反应下 DNA 完成的复制修复过程。现以紫外线(UV)诱发的胸腺嘧啶二聚体(T-T)为例，说明切除修复过程的 4 个步骤(图 4-26)。紫外线照射 DNA 常常引起 DNA 链上两个相邻胸腺嘧啶核苷酸共价联结，形成嘧啶二聚体，最常见的是一个链中形成了胸腺嘧啶二聚体(T-T)，使 DNA 结构局部变形，影响 DNA 的复制和转录。对此损伤的切除修复过程包括：①通过特异的核酸内切酶识别 DNA 损伤部位，并在二聚体的 5′端作一切口；②由外切酶从 5′端至 3′端方向切除 T-T 二聚体片段；③在 DNA 聚合酶的作用下，以损伤处对应的互补链为模板合成新的 DNA 单链片段补上缺口；④在 DNA 连接酶的作用下，新合成的单链片段与原有的单链磷酸二酯键相接封闭缺口，完成修复。

如果切除修复系统有缺陷，就可能造成两种后果：细胞死亡或基因发生突变，然后就

有可能导致细胞癌变。例如，人类的着色性干皮病（xeroderma pigmentosum，XP）是一种罕见的常染色体隐性遗传病。患者皮肤对光过敏，日光照射后，易出现红斑、水肿，继而出现色素沉着、干燥、角化过度，结果导致黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状上皮癌或棘状上皮瘤。有证据表明，这是由于病人皮肤成纤维细胞缺乏 DNA 修复酶，主要是核酸内切酶，造成对紫外线诱发的胸腺嘧啶二聚体无法修复所致。因此，XP 是一种 DNA 修复能力严重缺陷的遗传病。DNA 切除修复系统在保护个体免受环境中的诱变物质和致癌物质的作用方面有重要作用。

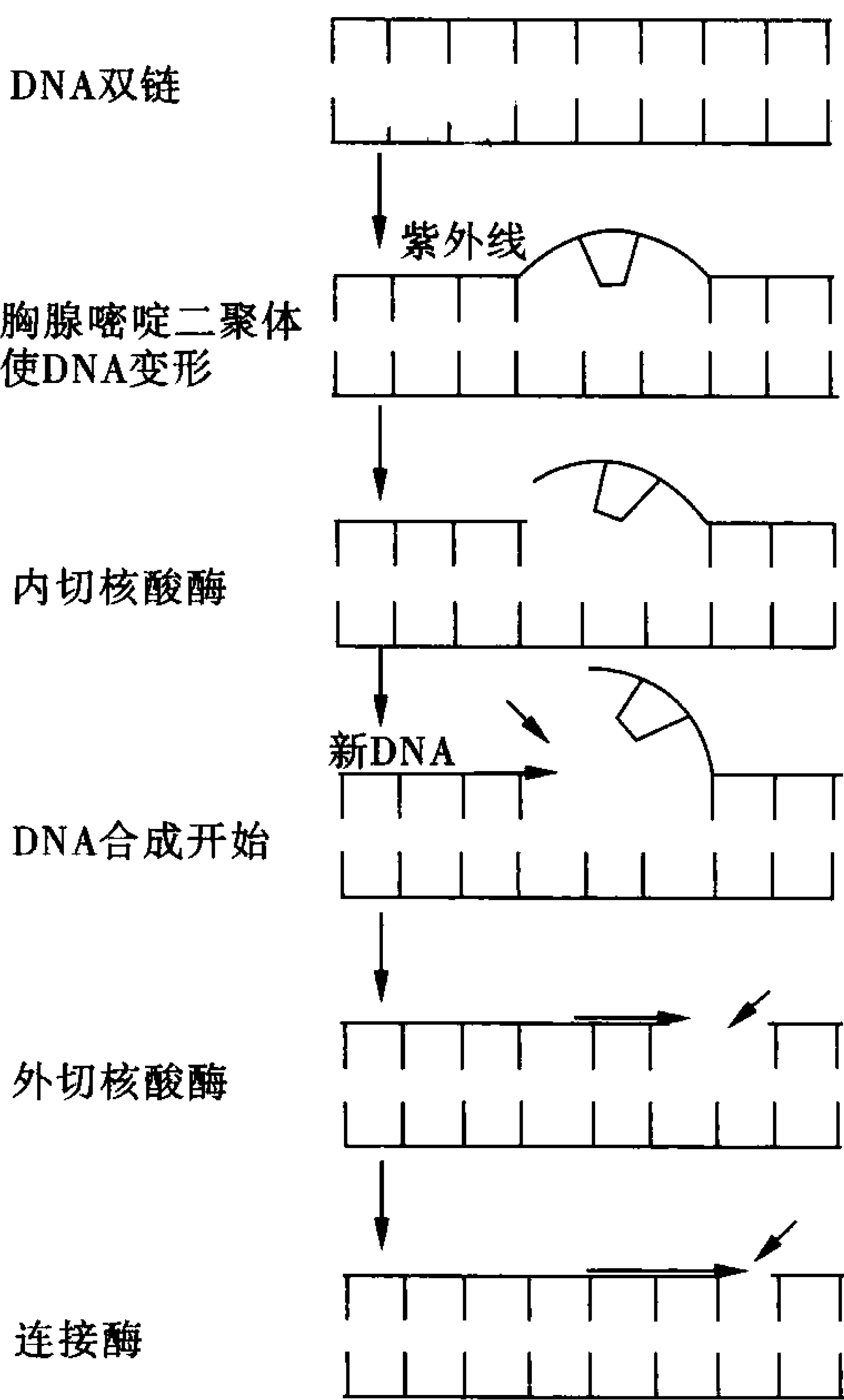


图 4－26　DNA 损伤的切除修复

【思考题】

1. 遗传的分子基础是什么？它有哪些结构特点？你能简单说明 DNA 双螺旋结构的建立在遗传学和医学发展中的意义吗？

2. 人类基因组有什么结构特点？单一序列和重复序列分别有何功能？人类基因组计划的主要内容是什么？如果人类基因组计划和蛋白质组研究能够彻底完成，医学会有哪些重大变革？

3. 基因的化学本质是什么？它是怎样确定遗传信息的？人类基因有何特点？它是怎

么在合适的时间和位置将所携带的遗传信息表现出来的？

4. 突变怎样从不同的角度进行分类的？常见的诱变剂有哪些？试述突变和突变修复的生物学意义。

（刘红亮）

第五章

单基因遗传与单基因遗传病

单基因遗传是指受一对等位基因控制的遗传方式。

单基因遗传病(monogenic disease or single disorder)简称单基因病,是指某疾病受一对等位基因控制,且其遗传方式遵循孟德尔定律。因此单基因遗传病也称为孟德尔遗传病。据OMIM统计(2004年3月31日),人类已确定的单基因遗传性状和遗传性疾病已达15 249种。控制单基因病发生的基因是一对等位基因,它既可位于常染色体上,又可位于性染色体上,根据决定单基因病的基因所在染色体不同,以及该基因的性质不同(显性或隐性),可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁显性遗传、X连锁隐性遗传和Y连锁遗传等五种主要遗传方式。

第一节 遗传的基本规律

孟德尔(Mendel G. 1822～1884年,奥地利遗传学家,遗传学的奠基人,原为天主教神父),在布吕恩(现为捷克斯洛伐克的布尔诺)圣托马斯修道院任神职,1856年起坚持以豌豆作为实验材料进行杂交实验,经过8年(1856～1864年)的不懈努力,在1865年发表了《植物杂交试验》的论文,提出了遗传因子(genetic factor)的论点,揭示出遗传的两个基本规律:分离定律、自由组定律。但由于该理论的超时代性,当时并未引起人们的重视而被埋没了35年之久,直到1900年德国的Correns、荷兰的De Vries和奥地利的Von Tschermark三位植物学家各自独立地做了植物杂交试验,



Mendel G. 1822~1884年

图5-1 孟德尔

都得到了类似的结果。他们在整理实验结果时，才第一次知道孟德尔的论文，这个事件被称为"孟德尔定律的重新发现"，标志着现代遗传学的开端，分离定律和自由组合定律为遗传学的发展奠定了坚实的理论基础。继孟德尔后，美国学者摩尔根(Morgan)利用果蝇做实验材料进行杂交实验时，又发现了遗传因子的连锁和互换律。

一、分离定律

为了搞清杂种形成和发展的普遍适用规律，孟德尔选用豌豆作为实验材料进行杂交实验并取得了成功，这是因为：①豌豆是严格的自花授粉植物，而且是闭花授粉(即豌豆花还没有开放的时候，雌蕊的柱头上已经沾上了花粉)。在自然状态下，豌豆的各种性状是纯合的。性状是指生物体所具有的形态(结构)特征和生理(生化)特征。②成熟后的豌豆子粒都留在豆荚中，可进行较准确的数据统计。③豌豆具有一些稳定的、容易区分的性状。如：茎的高与矮、种子的圆与皱、子叶的黄色与绿色等等。像这样，同种生物同一性状的不同表现类型，在遗传学上称为相对性状。孟德尔在对豌豆的遗传性状进行研究时，首先只对一对相对性状的传递情况进行研究，然后再对多对相对性状在一起的传递情况进行研究，这种分析方法是他获得成功的又一原因。分离定律(law of segregation)就是通过豌豆一对相对性状的遗传实验总结出来的。

(一)一对相对性状的杂交试验——分离现象

豌豆有许多品种，孟德尔经过栽培观察，发现了7对区别明显的相对性状，孟德尔选用了纯种的高茎豌豆和矮茎豌豆作亲本(用P表示)，以人工杂交的方法，即在不同的植株(高、矮茎)之间进行异花传粉(图5-2)，得到的所有第一代植株(称"子一代"，用F_1表示)都表现为高茎。让F_1植株进行自花授粉，得到的第二代植株(称"子二代"，用F_2表示)共有1064株，既有高茎的，又有矮茎的。其中，高茎的有787株，矮茎的有277株，它们在数量上的比为787/277，孟德尔用统计学方法处理杂交实验结果，比例近似于3:1(图5-3)。

上述实验，不论用哪一种性状做父本或母本，子一代都表现出高茎植株。在遗传学上，把F_1表现出来的那个亲本的性状叫显性性状，没有表现出的另一个亲本的性状叫隐性性状。而在子二代中，两个亲本的性状都同时出现，且数量比近似于3:1。这种在后代中显现不同性状的现象，叫做性状分离。

孟德尔用豌豆的其他的一对相对性状(如：种子的圆滑与皱缩、子叶的黄色与绿色、茎顶花与叶腋花等)进行杂交试验，也得到同样的结果，即F_2表现的两种性状在数量上的比都近似于3:1(表5-1)。

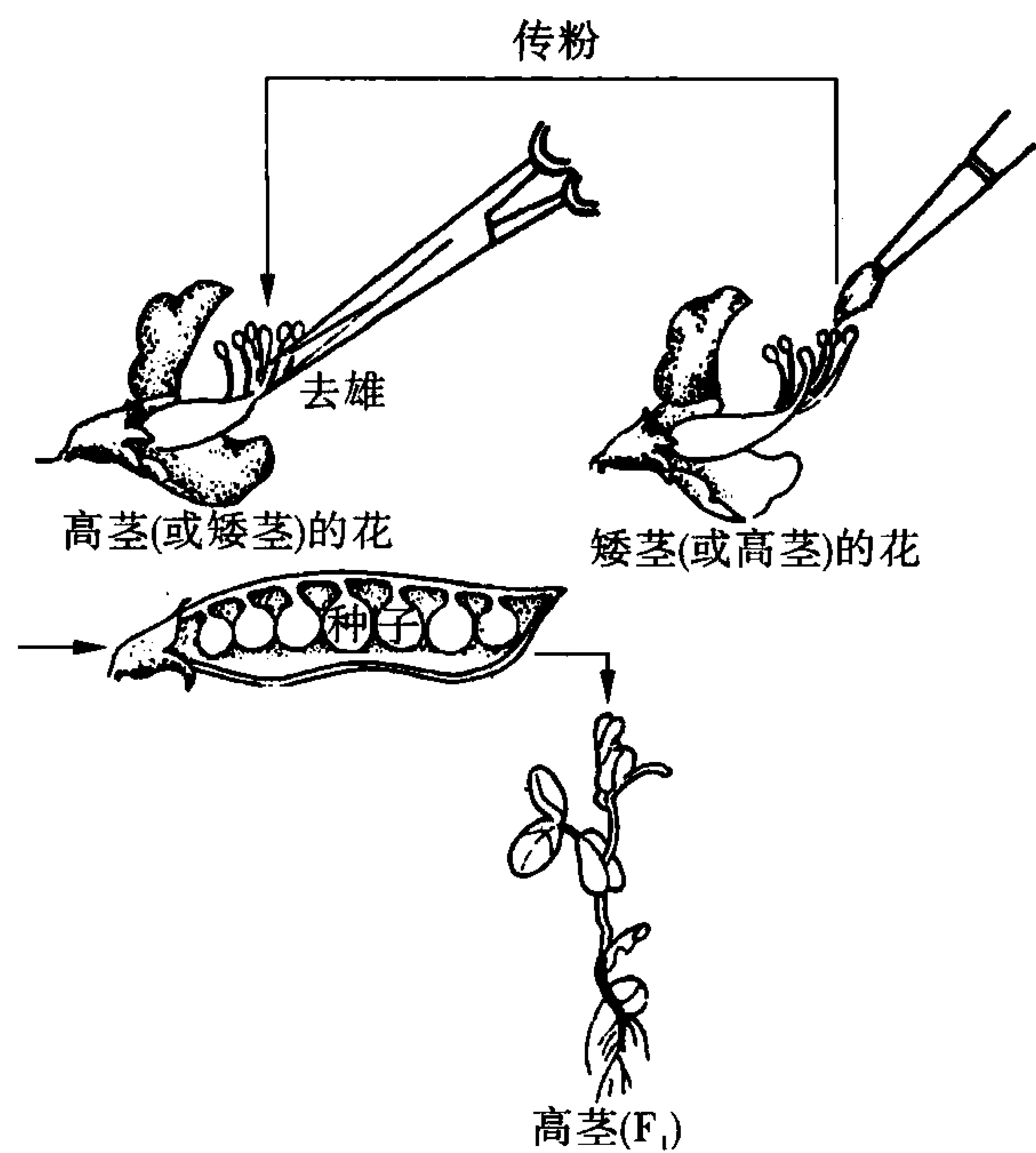


图5－2　豌豆异花传粉示意

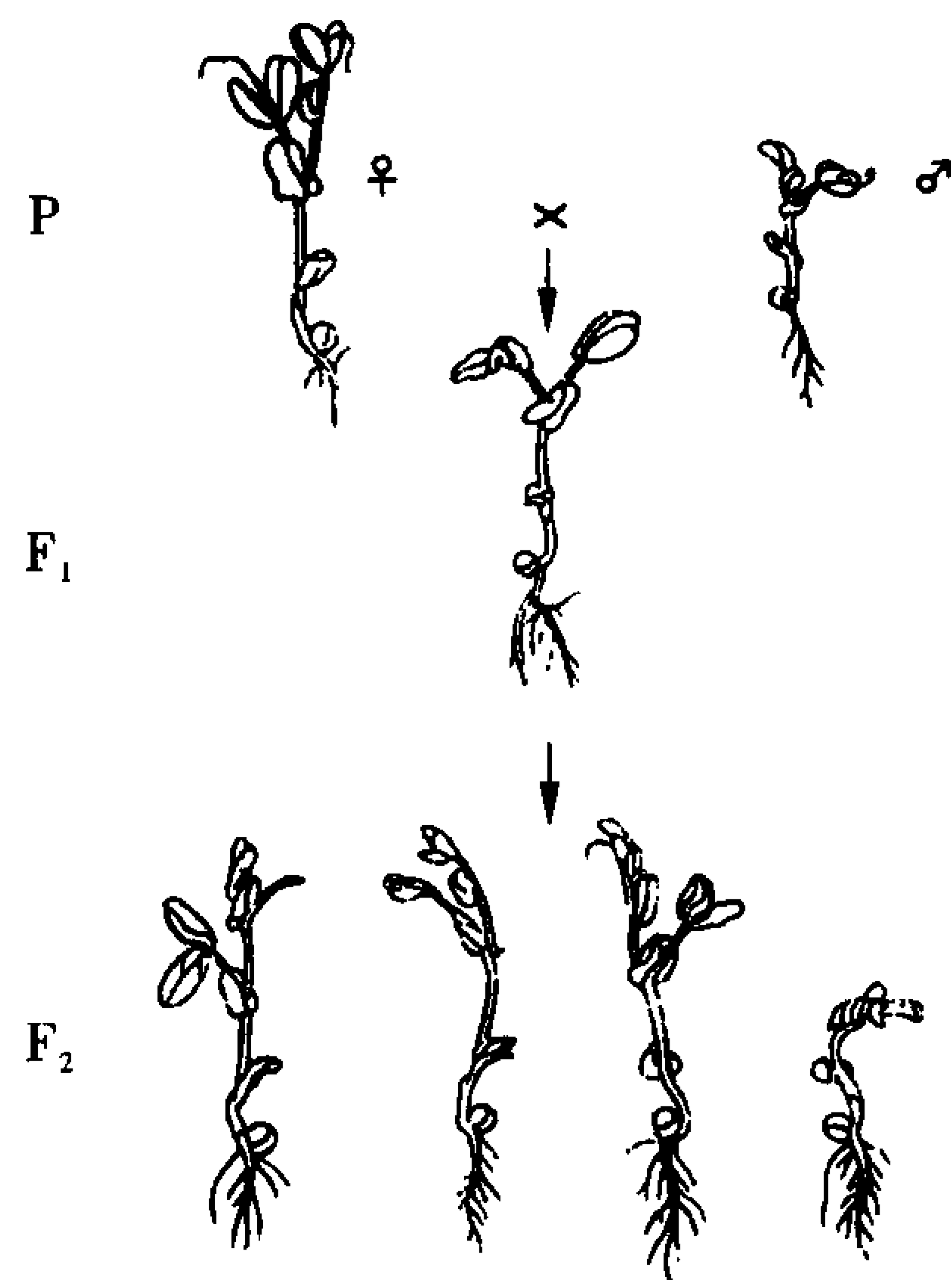


图5－3　高矮茎杂交实验示意

表5－1　孟德尔豌豆7对相对性状的杂交实验结果

性状类别	亲本的性状	F_1性状	F_2性状及数量	比率
种子的形状	圆滑×皱形	圆滑	5474株圆滑;1850株皱形	2.96:1
子叶的颜色	黄色×绿色	黄色	6022株黄色;2001株绿色	3.01:1
花的位置	腋生×顶生	腋生	651株腋生;207株顶生	3.14:1
花的颜色	红花×白花	红花	705株红色;224株白色	3.15:1
茎的高度	高茎×矮茎	高茎	787株高茎;277株矮茎	2.84:1
豆荚的形状	饱满×皱缩	饱满	882株饱满;299株皱缩	2.95:1
豆荚颜色(未成熟)	绿色×黄色	绿色	428株绿色;152株黄色	2.85:1

(二)对性状分离现象的遗传分析

根据实验结果,子二代中为什么都出现了3:1呢?为了解释性状分离现象,孟德尔用遗传因子做出了以下假设:①生物性状是由遗传因子控制的;②体细胞中的遗传因子是成对存在的,其中一半来自父方,一半来自母方,在形成配子时,成对的遗传因子分离;③当雌雄配子随机形成合子时,遗传因子又恢复到成对状态;④遗传因子之间存在显性、隐性的关系。控制显性性状和隐性性状的遗传因子分别叫显性遗传因子和隐性遗传因子。

1900年丹麦遗传学家约翰逊将孟德尔提出的遗传因子改名为基因。基因可以用符号来表示,通常用英文大写字母(如D)表示显性基因,小写字母(如d)表示隐性基因。在

生物体细胞中，控制性状的基因都是成对存在的，如纯种高茎豌豆的每一个体细胞中都含有成对的高茎基因DD，纯种矮茎豌豆的每一个体细胞中都含有成对的矮茎基因dd，杂交产生的F_1的体细胞中，D和d组合成Dd，存在于同源染色体的同一位置上。遗传学上把像这样在一对同源染色体的同一位置上控制着相对性状的基因，叫做等位基因。在F_1进行减数分裂时，等位基因随同源染色体的分离而分开，产生了含有基因D和d的两种雌配子和两种雄配子。雌、雄配子的结合机会是相等的，所以，F_2出现了三种基因组合：DD、Dd、dd，它们之间的比为1:2:1；在性状表现上则近似于3(高):1(矮)(图5-4)。

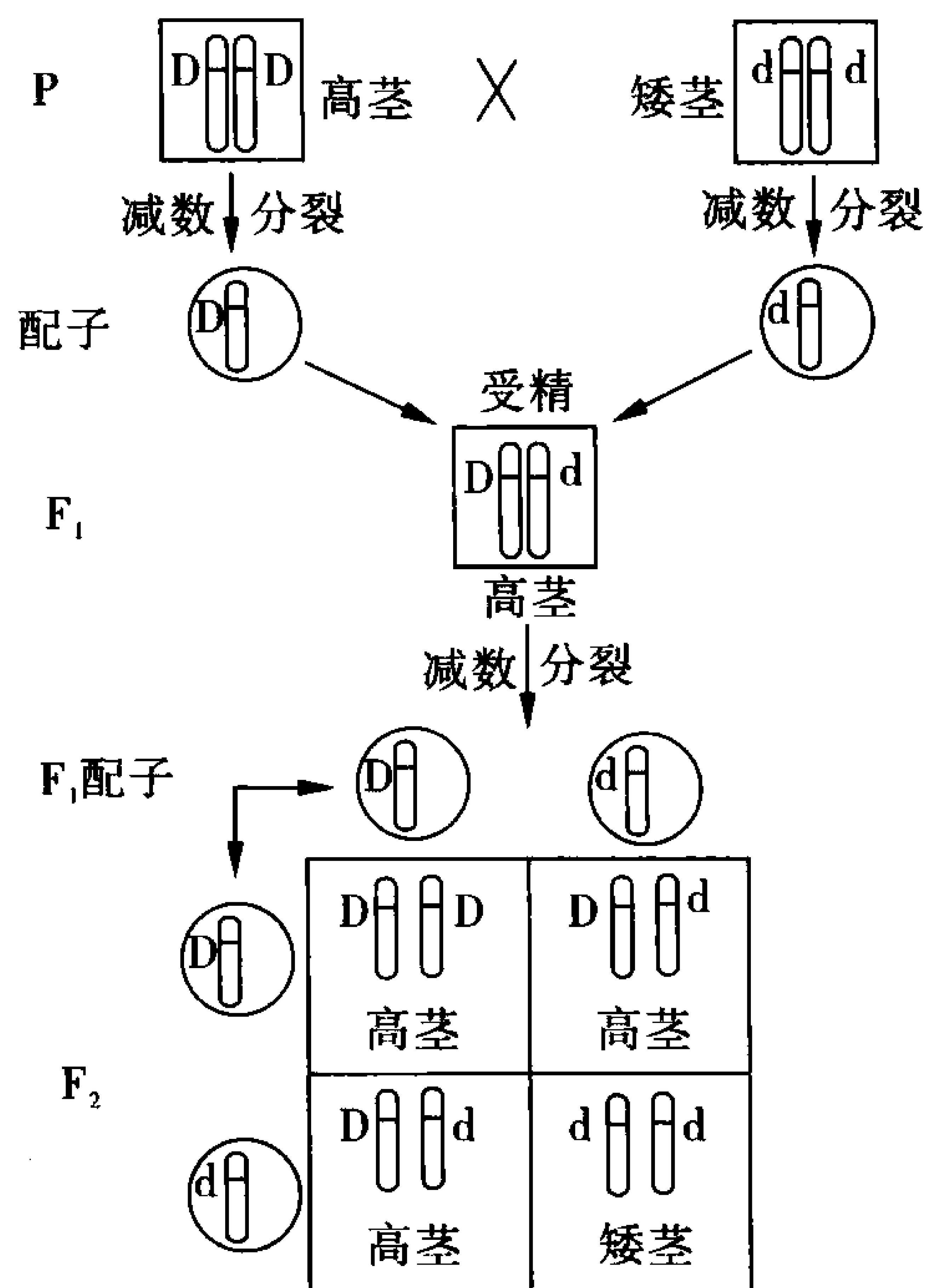


图5-4 一对等位基因的遗传

从杂交实验中可以看出，豌豆植株的高茎、矮茎是可以观察到的性状，称为表现型或表型；控制该性状的基因(或表型的基因组成)称为基因型。如DD、Dd，表型为高茎；dd则表型为矮茎。具有基因型DD、dd的植株是由含有相同基因的配子形成的合子发育而成的个体，这样的个体称为纯合体。具有基因型Dd的植株是由含有不同基因的配子形成的合子发育而成的个体，这样的个体称为杂合体。因此，基因型是生物体内部的物质结构，表现型则是生物体可见的性状，是基因型和环境因素共同作用的结果。

可见，在杂合体中，等位基因(D与d)存在于同一细胞内，具有一定的独立性，在形成生殖细胞时，等位基因彼此分离，分别进入不同的生殖细胞中，这就是分离定律，即孟德尔第一定律。减数分裂时同源染色体的分离是分离定律的细胞学基础。

(三)对性状分离假设的验证——测交

为了验证性状分离假设的正确性，孟德尔设计了一种科学的实验方法——测交(test cross)实验，是让杂合体F_1代(Dd)与纯合隐性亲本(dd)回交。因为隐性亲本只产生一种含基因d的配子，不会影响F_1中基因的作用，从而可以测得F_1的基因型(图5-5)。

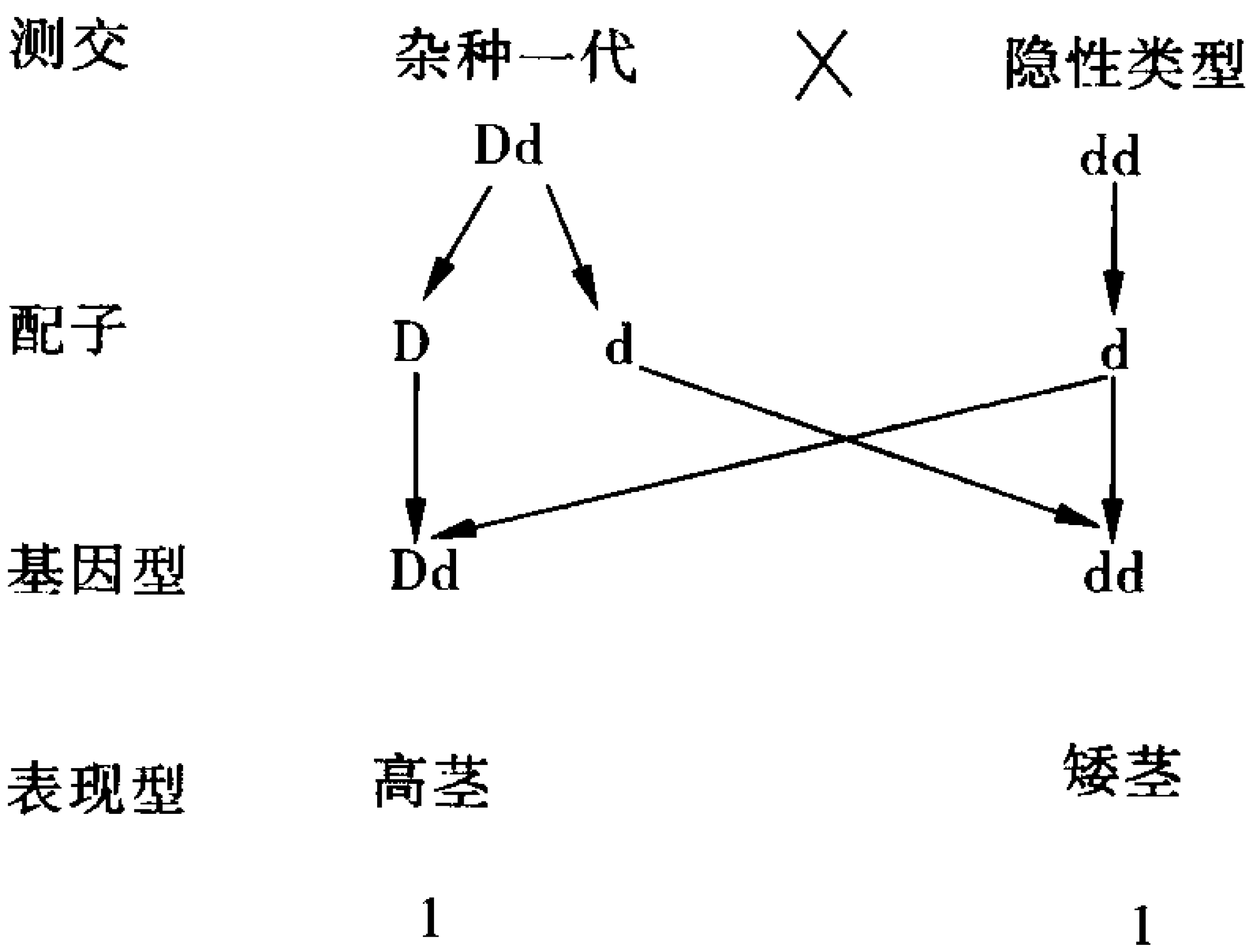


图 5-5　F_1 与隐性亲本测交图解

用分离定律来预测，杂合体 F_1 在形成生殖细胞时，将形成两种数量相等，即含有 D 和 d 配子，而纯合隐性亲本只产生一种含 d 的配子。所以，测交的后代应该有两种类型，且数量比是 1:1。孟德尔用子一代高茎豌豆和矮茎豌豆相交，得到后代共 64 株，其中高茎的 30 株，矮茎的 34 株，性状比近似于 1:1。实验结果符合预期结论，从而证实了分离律的正确性。简单地说，生物在形成生殖细胞时，成对的等位基因彼此分离，分别进入不同的生殖细胞中，这就是分离律的核心内容。

分离定律适用于受一对等位基因控制的遗传性状，是生物界普遍存在的一个最基本的规律。人类单基因性状和单基因病也是按分离律遗传的。

二、自由组合定律

孟德尔在研究了一对相对性状的遗传现象后，进而对两对或两对以上相对性状的遗传现象进行了分析，发现了遗传的第二条定律——基因的自由组合定律（law of independent assortment）。

（一）两对相对性状的杂交实验——自由组合现象

在豌豆的各种性状中，孟德尔选用了子叶颜色是黄色、种子形状是圆粒（简称黄圆）的纯种豌豆和子叶颜色是绿色、种子形状是皱粒（简称绿皱）的纯种豌豆作为亲本进行杂交实验，结果 F_1 全部表现为黄色圆粒，说明黄色相对绿色为显性，圆粒相对皱粒为显性。把 F_1 种下去，让其植株自花传粉，得到 F_2 代种子 556 粒，出现了四种表现型，它们是黄色圆粒 315 粒、绿色圆粒 108 粒、黄色皱粒 101 粒、绿色皱粒 32 粒。计算四种表型的比，近似于 9:3:3:1（图 5-6）。可见，子二代中除了出现两个亲本性状（黄色圆粒、黄色皱粒）外，还出现了两种新类型，即绿色圆粒、黄色皱粒，显示出了不同相对性状之间的自由组合。

上述的实验结果，符合分离定律吗？如果按一对相对性状进行分析，其结果为：①种子形状，圆粒种子数 315 + 108 = 423、皱粒种子数 101 + 32 = 133，比值近似 3:1；②子叶颜色，黄色种子数 315 + 101 = 416、绿色种子数 108 + 32 = 140，比值近似 3:1。数据表明，虽

然两对相对性状的遗传分别由两对等位基因控制，但每一对等位基因的传递仍符合分离定律。把两对相对性状联系在一起分析，却出现了9∶3∶3∶1，为什么出现这样的比值呢？

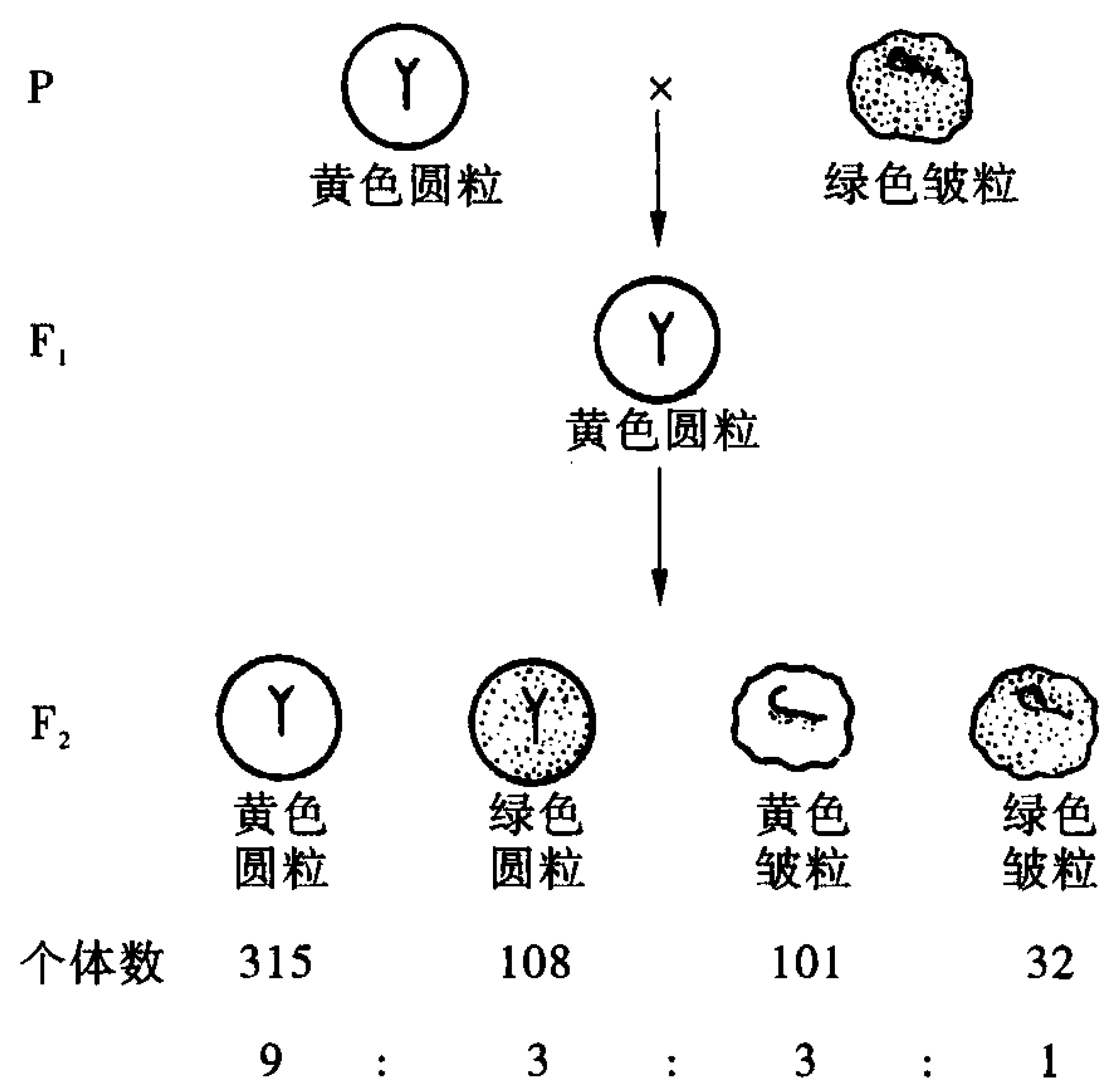


图5－6 两对相对性状的遗传实验

（二）对自由组合现象的遗传分析

为了解释上述实验结果，孟德尔提出了自由组合假说，其要点是：决定不同性状的遗传因子是相对独立的，在形成配子的过程中，不同对的因子可随机组合分别进入不同的配子中。

如上述子叶的颜色有黄色和绿色，种子的形状有圆粒和皱粒，分别由两对同源染色体上的（两对）等位基因控制，以Y和y代表黄色和绿色基因，以R和r代表圆粒和皱粒基因，Y与R或y与r这种不同对的基因称为非等位基因（non－allele）。这样亲本黄圆的基因型为YYRR，而亲本绿皱的基因型为yyrr。在亲代形成配子时，成对的基因分离，非等位基因可以各自独立地进入配子细胞中，这样黄圆亲本可以产生YR配子，绿皱亲本可以产生yr配子，受精后便形成基因型为YyRr的F_1代，由于Y对y、R对r为显性，所以F_1的表现全部为黄圆性状。

杂合型的F_1进行自交，由于其基因型为YyRr，在形成配子时，根据分离定律可知，等位基因彼此分离即Y与y、R与r分离，而非等位基因之间可以随机组合，各自独立地进入配子细胞中，结果产生了雌、雄配子各四种：YR、Yr、yR、yr，它们的比是1∶1∶1∶1。由于在受精过程中，雌、雄配子的4种类型随机结合，便可形成16种基因组合的F_2代，其中9种基因型，即YYRR、YYRr、YyRR、YyRr、YyRr、Yyrr、yyRR、yyRr、yyrr；4种表现型，即黄圆、黄皱、绿圆、绿皱，它们之间的比都近似于9∶3∶3∶1（图5－7）。

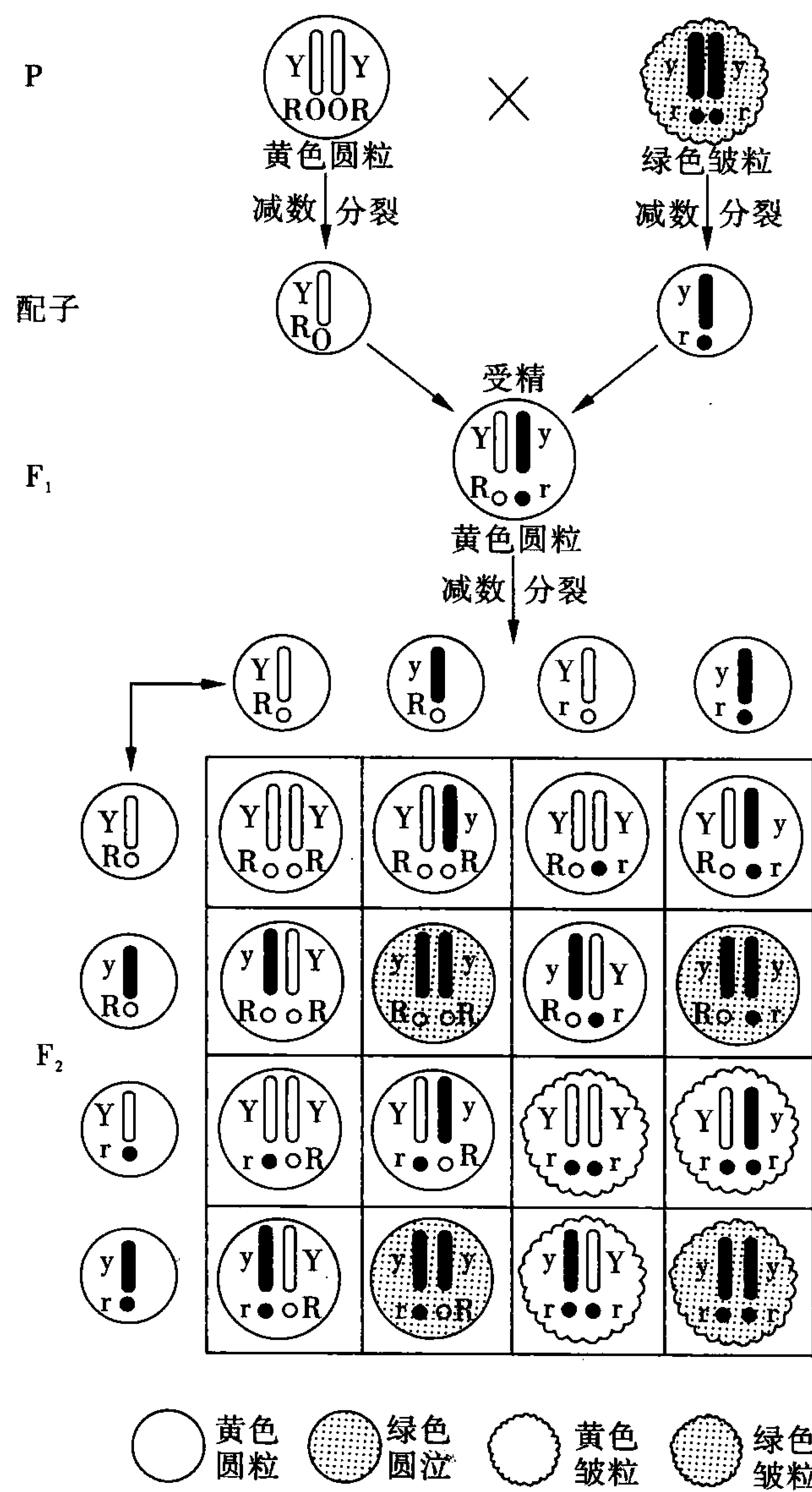


图5-7 豌豆两对等位基因的遗传

(三)自由组合现象的验证

孟德尔为了验证上述结论,又利用测交的方法来进行,即利用 F_1 黄圆和隐性亲本绿皱进行杂交。如果 F_1 的基因型为 YyRr,它经减数分裂后,可以形成4种配子:YR、Yr、yR、yr;而隐性亲本的基因型为 yyrr,经减数分裂只能形成1种配子:yr。它们随机组合形成的后代的基因型为:YyRr、Yyrr、yyRr、yyrr。其表现型为:黄圆、黄皱、绿圆、绿皱,且比均为1:1:1:1(图5-8)。

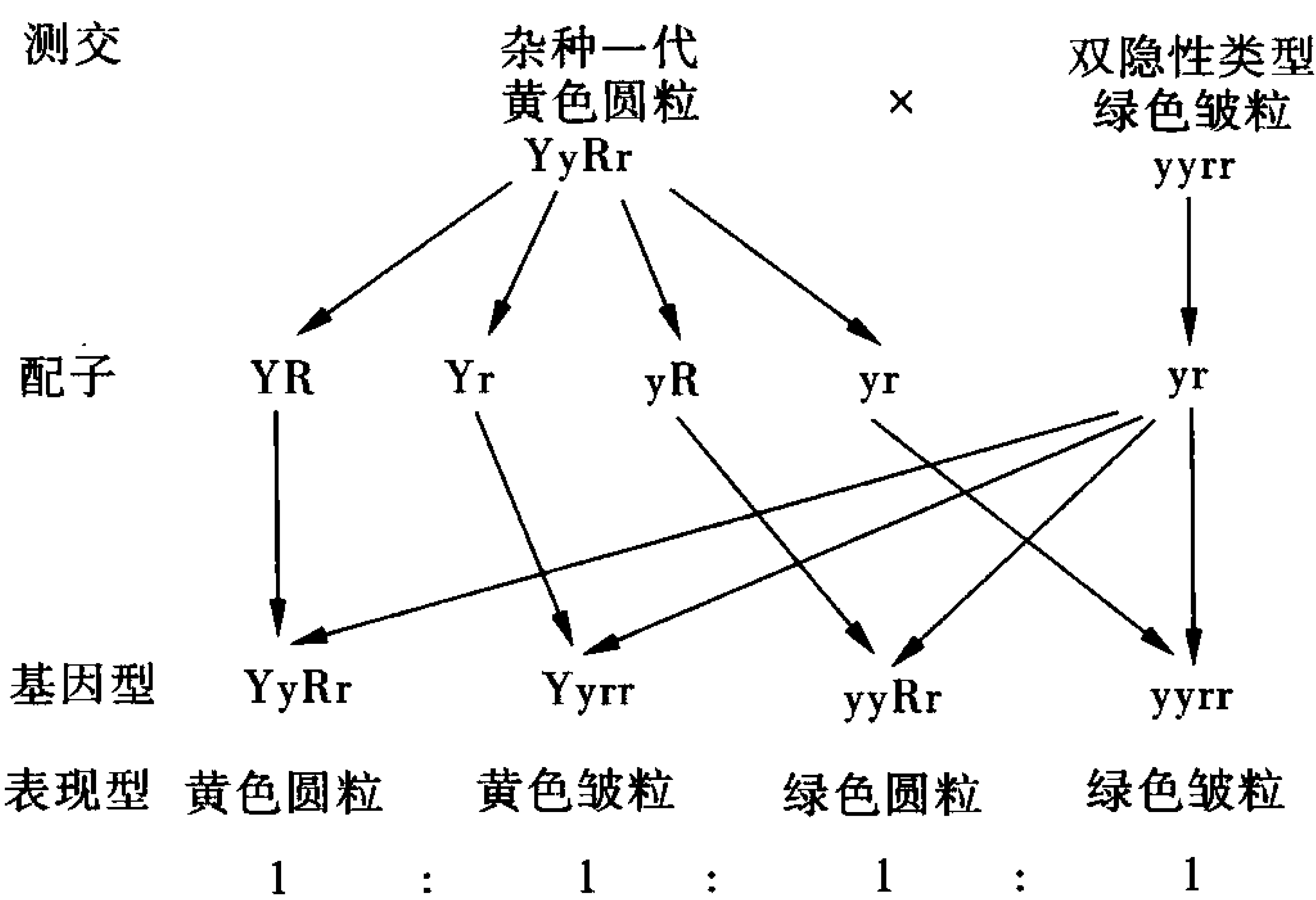


图 5-8 F_1 黄圆豌豆与绿皱豌豆测交图解

孟德尔用 F_1 与双隐性亲本测交，不论 F_1 作母本，还是作父本，都得到了上述 4 种表现型，且比值近似于 1:1:1:1。测交实验的结果符合预期的设想，由此可证明：对两对相对性状的遗传规律的解释是完全正确的。因此，提出了遗传学的自由组合定律：具有两对（或以上）相对性状的亲本进行杂交，当子一代产生配子时，在等位基因分离的同时，非同源染色体上的非等位基因能自由的组合，即孟德尔第二定律。其细胞学基础是：减数分裂时，同源染色体相分离，非同源染色体随机组合进入生殖细胞中。

自由组合定律适合于分析决定两种或两种以上性状（或疾病）的基因分别位于不同对的非同源染色体上的传递现象。

三、连锁互换定律

美国遗传学家摩尔根（Morgan T. H. 1866～1945 年，图 5-9）和他的同事 Bridges 等用果蝇进行杂交实验，于 1910 年发现了果蝇两种性状遗传时的连锁与互换现象，并对其进行了科学的解释，从而继孟德尔的两个遗传定律之后，揭示了遗传的第三个基本规律——连锁与互换定律（law of linkage and crossing over）。摩尔根还根据自己的研究成果，于 1926 年发表了《基因论》，提出了基因在染色体上呈直线排列的理论，为此摩尔根获得了 1933 年的诺贝尔医学生理学奖。摩尔根的发现，补充和发展了孟德尔的遗传学说，极大地推动了遗传学的向前发展。



Morgan T.H. 1866~1945年

图 5-9 摩尔根

果蝇体型小，生活力强，生活周期短，在 25℃ 条件下，12 天可完成一个世代。而且性状之间差别明显，易区别，是研究遗传学较好的实验材料。

（一）完全连锁

果蝇常常生活在腐烂的水果和制醋的工厂里，野生的果蝇

中有一种身体呈灰色，两翅很长的类型。经过人工培养后，出现了黑色身体，翅膀残缺的类型。实验证明：灰色(B)对黑色(b)为显性，长翅(V)对残翅(v)为显性。现用纯合体灰身长翅(BBVV)果蝇和纯合体黑身残翅(bbvv)果蝇杂交，子一代全部表现为灰身长翅(BbVv)。根据自由组合定律，将子一代的雄性果蝇与纯合隐性雌果蝇黑身残翅(bbvv)进行测交，可推出后代有四种基因型和四种表现型，即灰身长翅(BbVv)、灰身残翅(Bbvv)、黑身长翅(bbVv)、黑身残翅(bbvv)，并呈 1∶1∶1∶1 的比例。然而，测交结果并非如此。在测交后代中只出现了和亲本表现型相同的两种类型，灰身长翅和黑身残翅，且呈 1∶1 的比例(图 5－10)。

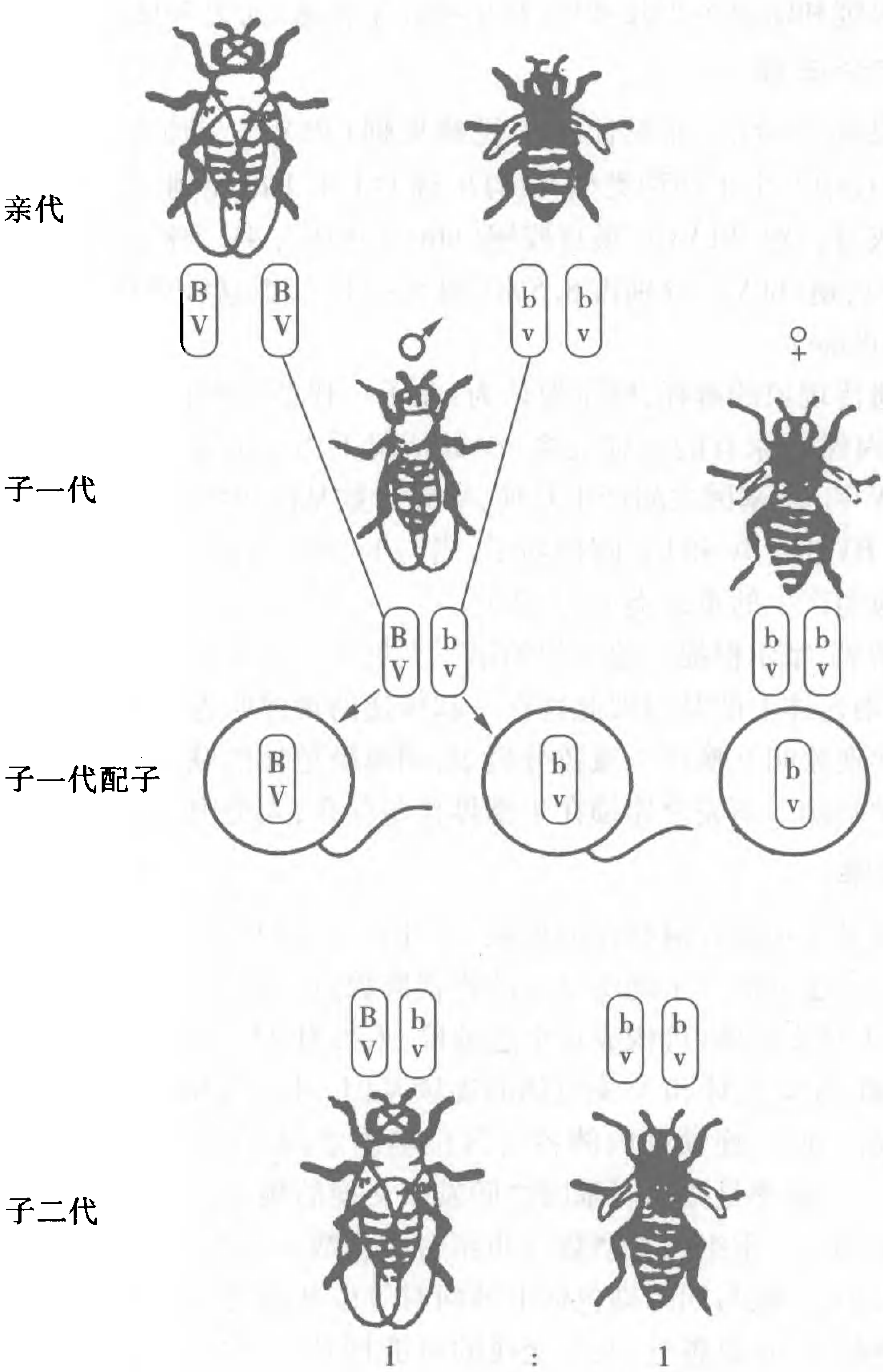


图 5－10　果蝇的完全连锁现象

为什么会出现这种情况呢？实验结果表明 F_1 雄果蝇并未产生 4 种精子，只产生两种

类型(BV 和 bv)的精子,为了揭开实验结果与理论值的矛盾,摩尔根假设:控制上述果蝇两对相对性状的基因位于同一对同源染色体上。也就是说 B 和 V 在一条染色体上,b 和 v 在另一条同源染色体上,因此子一代在形成配子时,只有两种 BV 和 bv(图 5-10)的精子,与 bv 的卵子受精后,产生灰身长翅(BbVv)和黑身残翅(bbvv)的子二代,呈 1:1 的比例。

两种或两种以上基因位于同一对染色体上时,这些位于同一条染色体上的基因并不能独立分配和自由组合,而是常常连在一起不相分离,一起向下代传递,这种现象称为连锁(linkage)。如果测交后代完全是亲本组合的现象,称为完全连锁(complete linkage)。完全连锁除雄果蝇和雌家蚕等几种外,在生物界不普遍,而更多见的是不完全连锁。

(二)不完全连锁

在上述的果蝇实验中,如果让子一代雌果蝇(BbVv)与纯合隐性黑身残翅雄果蝇(bbvv)测交,后代中产生了四种类型,没有出现 1:1:1:1 的比例,却出现了另一种现象:两个亲本的类型灰身长翅(BbVv)、黑身残翅(bbvv)分别占 41.5%,另两个新的类型灰身残翅(Bbvv)、黑身长翅(bbVv)分别占 8.5%(图 5-11)。把这种遗传现象称为不完全连锁(incomplete linkage)。

对于上述遗传现象的解释,摩尔根认为:在子一代雌果蝇的卵子形成中,大多数条件下 BV 和 bv 基因保持原有的连锁关系,少数情况下由于同源染色体的部分片段发生交换,使连锁的 BV 和 bv 基因之间产生互换,导致少数基因重组,形成了 Bv 和 bV 新的连锁关系,就形成了 BV、bv、Bv 和 bV 四种卵子,当与 bv 精子结合时,就产生了四种类型的后代。因基因互换而产生的重组类型占 17%。

根据实验结果,摩尔根提出遗传学的第三大规律——连锁互换定律:在生殖细胞形成时,位于同一条染色体上的基因彼此连在一起传递的规律叫连锁律;同源染色体上的等位基因之间的交换现象叫互换律。减数分裂中,同源染色体的联会与交叉(互换)是连锁互换定律的细胞学基础。不完全连锁在生物界普遍存在,人类中也很多。

(三)互换率

连锁和互换是生物界普遍存在的现象。在同一对染色体上有许多的基因,它们彼此相互连锁构成一个连锁群。生物所具有的连锁群数目一般与生物体细胞中染色体对数一样。如:果蝇有 4 对染色体,可构成 4 个连锁群;人类有 23 对染色体,其中 22 对常染色体构成 22 个连锁群,X 染色体和 Y 染色体的连锁基因不同,各构成一个连锁群,因此,人类共有 24 个连锁群。同一连锁群内的各对等位基因之间可以发生互换,通常用互换率表示,也叫重组率。互换率是指两对基因之间发生交换的频率,可用以下公式求得:

互换率(%)=重组合类型数/(重组合类型数+亲组合类型数)×100%

互换率的大小,一般与同源染色体上的两对等位基因之间的距离有关。距离越远,发生交换的可能性越大;距离越近,发生交换的可能性越小。可见,互换率可以反映两个基因在同一条染色体上的相对距离。两基因在染色体上的距离可用图距单位来衡量,当互换率是 1% 时为 1 厘摩(cM)。由此可推测同一对染色体上非等位基因之间的相对位置,再将每一种生物染色体上连锁基因的相对位置确定下来。用这种方法绘制而成的基因组图叫连锁图。

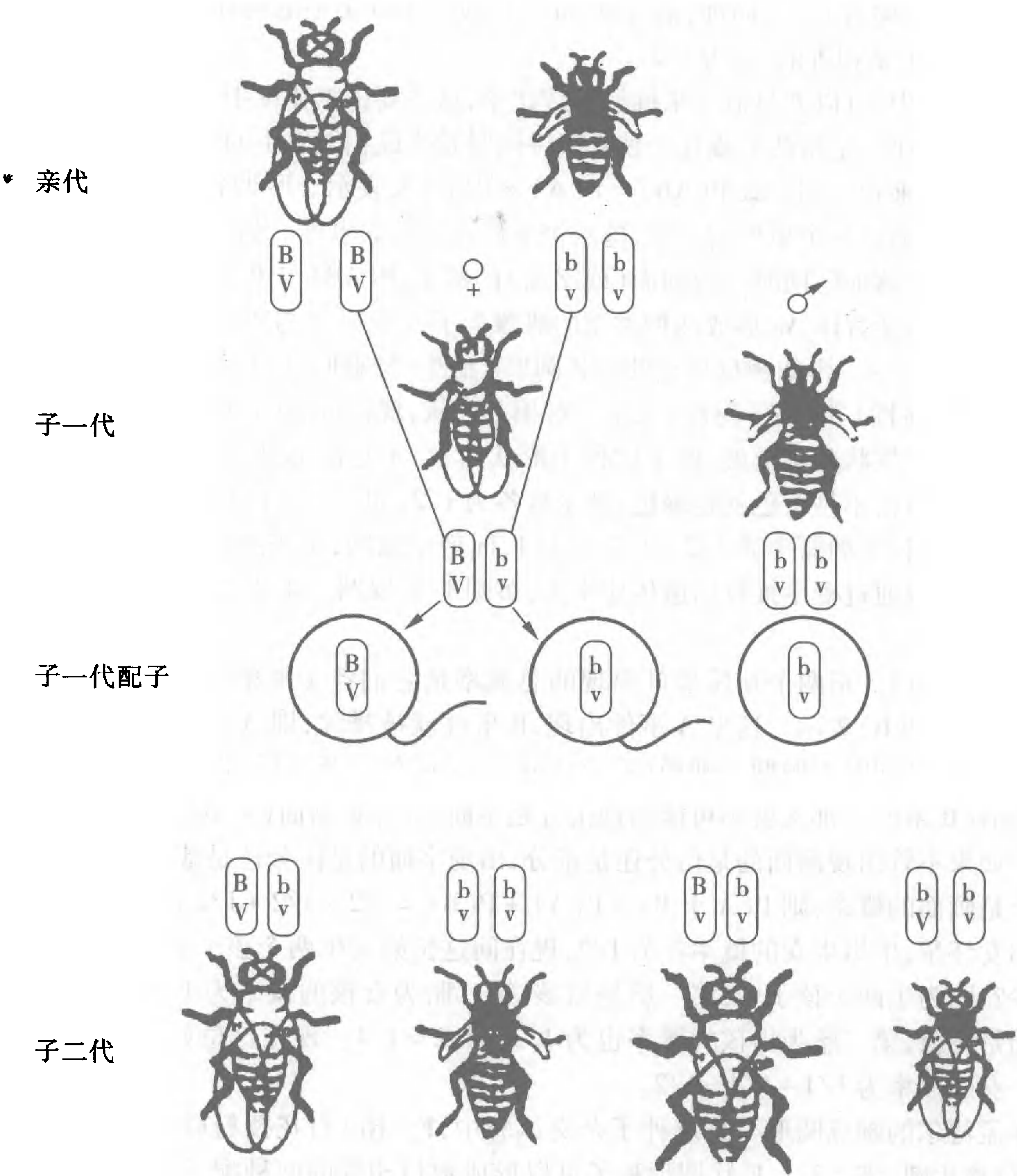


图 5－11　果蝇的不完全连锁图解

四、统计学原理在遗传分析中的应用

(一)概率的应用

孟德尔的分离律和独立分配律重点讲的就是在形成配子的减数分裂过程中，等位基因相互分离，非等位基因之间自由组合，结果形成不同类型的配子；再经不同类型配子的随机结合，形成遗传结构不同的合子，在这两个关键问题上，都反映出概率在发生作用。

概率(probability)是指某事件发生的可能性的大小，用 P 来表示。概率的最大值为1，最小值为0。任何事件的概率必然在0～1之间。概率为0时，表示该事件必然不出现，概率为1时，表示必然出现。如上抛一个硬币，硬币落地后，字面向上，或画面向上的

概率是相等的,均为1/2。同理,杂合体Aa可形成A和a类型的两种配子,形成A配子和a配子的概率也是相等的,均为1/2。

在遗传学中,可以通过概率来推算遗传比率,这主要依据概率中的两个定律。

1. 乘法定律　是指两个或几个独立事件同时发生或相继发生的概率等于每个事件各自发生概率的乘积。用公式 $P(AB)=P(A)\times P(B)$ 来表示。所谓独立事件即一个事件的发生并不影响另一个事件的发生,这两个事件互为独立事件。如A、B两个硬币同时上抛或先后上抛,落地后同时出现画面(或字面)的概率: $P(AB)=P(A)\times P(B)=1/2\times1/2=1/4$。同理,杂合体Aa形成两种类型的雌雄配子A和a,A与A(或a与a)结合的概率为 $1/2\times1/2=1/4$。再如豌豆种子的形状圆形(显性)与皱形(隐性)一对相对性状,而子叶颜色黄色(显性)和绿色(隐性)又是一对相对性状,现将黄圆(YyRr)与绿皱(yyrr)豌豆植株杂交,每对性状分别考虑,就子代种子形状而言,不是圆形就是皱形,概率各为1/2,就子叶颜色而言,不是黄色就是绿色,概率也各为1/2,如果一个性状不影响另一性状,而子代中是黄圆种子的概率为 $1/2\times1/2=1/4$,同理是绿圆,黄皱或绿皱的概率也各为1/4。这样就可以通过概率推算出遗传比率为:黄圆1/4:绿圆1/4:黄皱1/4:绿皱1/4 = 1:1:1:1。

2. 加法定律　指两个互斥事件出现的总概率是它们各个概率之和。用公式 $P(A+B)=P(A)+P(B)$ 表示。这里A事件出现,B事件就被排除,即A、B两个事件不能同时出现。例如,若同时上抛两个硬币(一个伍分,一个贰分),落下后,若出现伍分是画面、贰分是字面(B事件),那么就不可能出现伍分是字面、贰分是画面(A事件),A与B是互斥事件。如果不管出现画面的是伍分还是贰分,出现字面的是伍分还是贰分,只要一个是字面一个是画面的概率:则 $P(A+B)=P(A)+P(B)=1/2\times1/2+1/2\times1/2=2/4=1/2$。再如妇女怀孕,生男生女的概率各为1/2,现在问这位妇女生两个孩子是一男一女的概率是多少?因为生两个孩子中,第一胎是男孩,第二胎为女孩的概率为 $1/2\times1/2=1/4$,而第一胎是女孩,第二胎为男孩的概率也为 $1/2\times1/2=1/4$。现在这位妇女生两个孩子是一男一女的概率为 $1/4+1/4=1/2$。

在孟德尔的豌豆圆形与皱形种子杂交试验中,F_1(Rr)自花授粉后,F_2代产生性状分离,其分离比圆:皱 = 3:1,F_1代圆形种子可以形成数目相等的两种配子即R与r配子,配子形成是独立事件,所以R配子和r配子发生的概率各为1/2。F_1自花授粉,可同时形成雌雄配子。在Rr×Rr的交配中,可形成4种合子即RR、Rr、rR、rr,且各自的概率都是 $1/2\times1/2=1/4$。这些合子又是互斥事件,又因R对r是显性,在完全显性条件下,RR、R、rR表型相同,所以,圆形种子出现的概率为三个互斥事件之和即 $1/4+1/4+1/4=3/4$,而皱形种子出现的概率为1/4,圆:皱 = 3:1。

因此,孟德尔定律完全符合概率定律。然而要观察到孟德尔的分离比如1:1,3:1,9:3:3:1等,只有子代个体数较大时才比较接近,子代数不大时,常有明显的波动。

20世纪初期,孟德尔定律重新发现后,遗传学工作者在自己的试验中也碰到这种现象。他们最初唯有尽可能得到最多的后代个体,来掩盖这种机遇性的波动。但这样做有两个缺点,首先在实践上有一定的限制,后代个体数不可能很多,尤其是在人类。但更重要的是逻辑缺点,对这种机遇性的波动,必须有严格的逻辑处理。而且不久就发现各种新的分离比数,如13:3,15:1等,后来又发现孟德尔定律有真正的例外,这些都使分离比数

的机遇性波动问题更加迫切地需要解决。遗传学工作者不久就发现,一个简便的检验方法即 χ^2(卡平方)测验法就可解决此问题。

(二)χ^2检验

在遗传试验中,实验数据与理论值往往有一定的误差,两者之间的误差多少,实验结果才算符合理论值,或者相反呢?通常用 χ^2检验法来进行判断。

χ^2检验,即不论子代个体数分为几类,都可以用一个指数来表示实得数与理论数的差异,这个指数就叫卡平方,一般写成 χ^2。其公式为:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-e)^2}{e}$$

其中为 O 实际值,e 为理论值,$\sum$ 为和加符号,χ^2的值越小时,实际值越接近理论值,概率值越大。相反,当实际值偏离理论值越大,值越大,概率值越小。统计学规定,当 $P>0.05$ 时,表明实际值与理论值差异不显著,符合理论假设;当 $P<0.05$ 时,表明实际值与理论值差异显著,不符合理论假设;当 $P<0.01$ 时,表明实际值与理论值差异极其显著,可以有充分的理由否定理论假设。

例如,豌豆的红花杂合体 F_1代自交后,F_2代有 390 株开红花,110 株开白花,问这个结果是否符合 3∶1 的分离定律?

已知 F_2代红花 390 株,开白花 110 株,根据分离定律 3∶1 的比例计算,F_2代红花理论值应该是 375 株,白花理论值应该是 125 株,代入公式求 χ^2值。

$$\chi^2 = \sum \frac{(o-e)^2}{e} = \frac{(390-375)^2}{375} + \frac{(110-125)^2}{125} = 2.4$$

求出 χ^2值后,可以查 χ^2表。

表 5-2　χ^2值表

n	P值										
	0.99	0.95	0.90	0.80	0.70	0.50	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01
1	0.00 016	0.04	0.016	0.064	0.148	0.455	1.074	1.642	2.706	3.841	6.635
2	0.0201	0.103	0.211	0.446	0.713	1.386	2.408	3.219	4.605	5.991	9.210
3	0.115	0.352	0.584	1.005	1.424	2.366	3.665	4.642	6.251	7.815	11.345
4	0.297	0.711	1.064	1.649	2.195	3.357	4.878	5.989	7.779	9.488	13.277
5	0.554	1.145	1.610	2.343	3.000	4.351	6.064	7.269	9.236	11.070	15.086

表中数字是各种 χ^2值,P 是概率,n 是自由度(degree of freedom)。自由度是指可以自由选择的数目。在遗传学实验中,自由度一般等于被观察类型数目减去一。本例中 F_2代中有红花和白花两类,类型数是 2,所以自由度 $n=2-1$。经查表,P 值位于 0.20 与 0.10 之间,$P>0.05$,表明实际值与理论值差异不显著,实验结果符合 3∶1 的分离定律。

第二节　单基因遗传病

存在于生殖细胞或受精卵中的突变基因与正常基因一样,按一定方式在上下代之间

进行传递,其所携带的遗传信息经过表达可以形成具有一定异常性状的遗传病。尽管人类的遗传性状或遗传病有多种多样,遗传方式也不尽相同,但从基因水平来看,根据参与控制遗传病的基因数量及其作用,可以概括地将人类遗传病分为两大类:单基因遗传病(single - gene disorder,monogenic disorder)和多基因遗传病(polygenic disorder)。某种遗传性状如果受一对基因控制,并通过遗传信息的传递,使这种性状能在子代重现,这种遗传方式称为单基因遗传。因为这类性状遗传基本上是按照孟德尔定律进行的,所以又称孟德尔式遗传。人类的某些遗传性疾病也是受一对基因控制的,故称这类遗传病为单基因遗传病。多基因遗传病除了决定于遗传因素(基因型)之外,还受着环境等多种复杂因素的影响,故也称为多因子病(multifactorial disorder)或复杂疾病(complex disease)。单基因遗传病的种类很多,人们根据致病基因位于不同类别的染色体上(常染色体和性染色体),以及致病基因的性质不同(显性基因和隐性基因),将单基因遗传病分为:常染色体显性遗传病(autosomal dominant diseases,AD)、常染色体隐性遗传病(autosomal recessive diseases,AR)、X 连锁显性遗传病(X - linked dominant disorders,XD)、X 连锁隐性遗传病(X - linked recessive disorders,XR)、Y 连锁遗传病(Y - linked diseases)。线粒体基因组缺陷所引起的疾病虽然多为单基因的,但由于它属于细胞核外遗传,所以另在第九章介绍。

一、系谱与系谱分析

研究人类性状的遗传规律不能采用动植物遗传研究所普遍采用的杂交试验方法,因而必须要有一些研究人类遗传方式的特殊方法。系谱分析法(pedigree analysis)是其中最常见的方法。临床上判断单基因遗传病的传递方式常用系谱分析法。所谓系谱(pedigree)是指从先证者入手,在详细调查其家族成员的发病情况后,按一定方式绘制成的图谱。先证者(proband)是某个家族中第一个被医生或遗传研究者发现的罹患某种遗传病的患者或具有某种性状的成员。系谱中不仅包括患病个体,也包括家族中所有的健康成员,所以又称家系谱。根据调查资料再绘制成系谱,可以对这个家系进行回顾性分析,以便确定所发现的某一特定性状或疾病在这个家族中是否有遗传因素的作用及其可能的遗传方式,从而为其他具有相同遗传病的家系或患者的诊治提供依据。绘制系谱时常用的一些符号见图 5 - 12。

绘制系谱的具体方法是:医生从该家族中首先被确诊的患者即先证者开始,着手调查患者家族中各成员情况,一般询问追溯其直系和旁系亲属各世代成员数目、亲缘关系、该种疾病在该家族亲属中的分布情况,逐一用符号表示绘制成图。根据绘制出来的系谱图,按遗传规律进行分析,即为家系分析。通过家系分析以便确定所发现的某一特定疾病在这个家族中是否有遗传因素及其可能的遗传方式。在绘制系谱过程中应注意:①对家族中各成员的发病情况,不应只凭患者或其亲属的口述,应亲自检查,以求准确无误;②检查时,除主要临床表现外,对发病年龄、某些家族成员的死亡原因、死亡年龄也应查清;③一个家族中检查的人数越多越好,大的家族能提供更多的信息,才能得出比较准确的结论;④系谱一般要求三代以上的成员情况,如能追溯到更多世代,则分析准确性就更高。

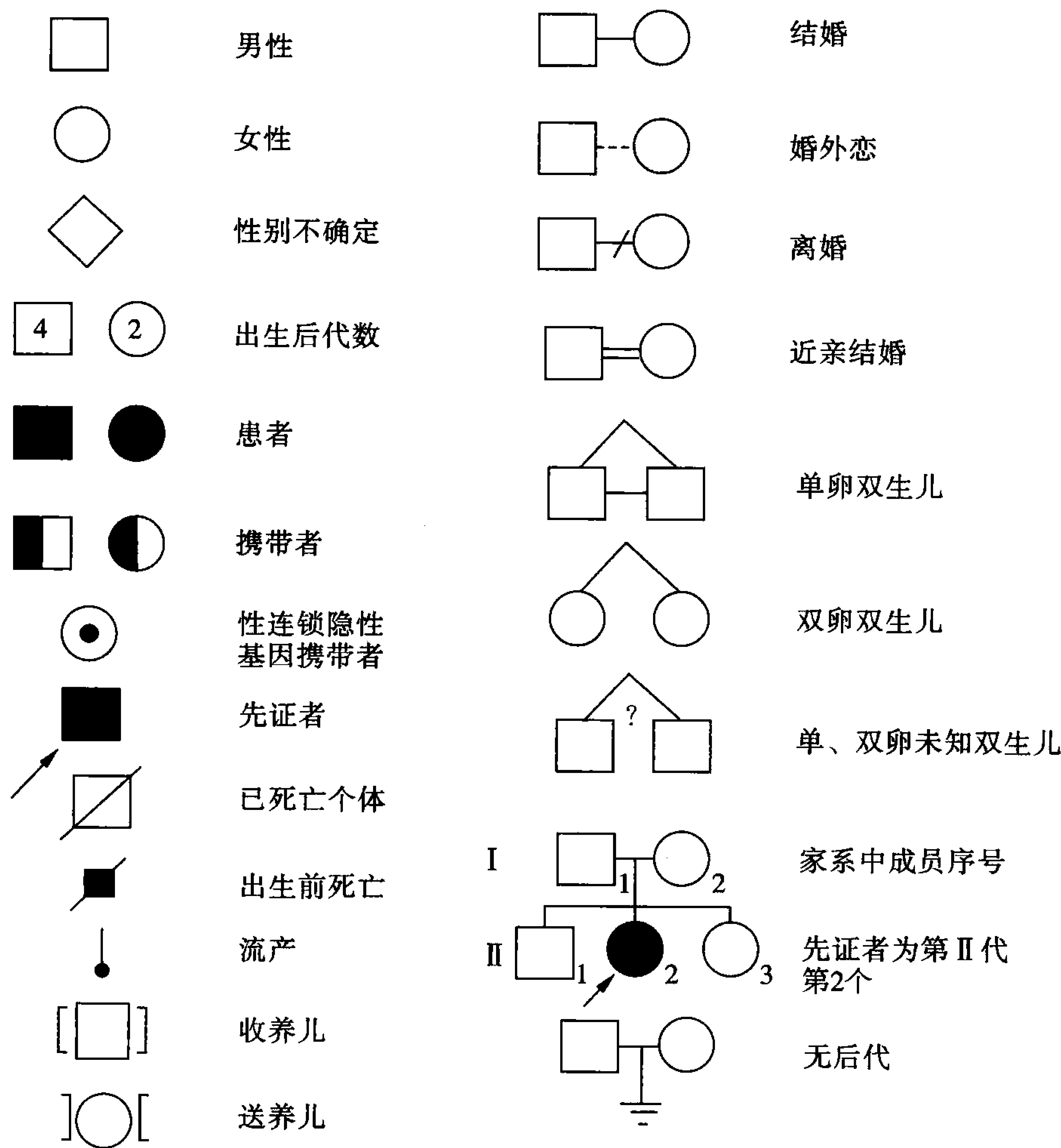


图 5－12　遗传系谱常用符号

二、单基因遗传病的遗传方式

(一)常染色体显性遗传病(AD)

一种性状或疾病受显性基因控制，该基因又位于常染色体上，这种遗传方式称为常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance)，属于这种遗传方式的疾病称为常染色体显性遗传病。人类有很多性状和疾病符合这种遗传方式，例如，有耳垂对无耳垂为显性、卷发对直发为显性、眼睛棕色对眼睛蓝色或灰色为显性、雀斑对非雀斑为显性，此外像前额发际呈"V"字形、长睫毛、能卷舌等都是显性性状；在人类疾病中也有很多是按常染色体显性遗传方式遗传的，如家族性高胆固醇血症 I_a 型、多囊肾(成年型)、Huntington 舞蹈症、多发性外生性骨疣、腓骨肌萎缩症、家族性多发性结肠息肉(遗传型)、多指(趾)等都是常见的常染色体显性遗传病。目前发现的此类性状或疾病有 7 000 种左右，群体中常

染色体显性遗传病的发病率约为0.9%。如果以A代表显性基因，a代表对应的隐性基因，那么杂合体Aa表现出来的性状应该为显性，但是由于内外环境因素的复杂影响，杂合体实际上却有多种不同的复杂表现，因此，常染色体显性遗传根据杂合子表现的不同又可分为完全显性遗传、不完全显性遗传、不规则显性遗传、共显性遗传、延迟性显性遗传和从性显性遗传六种类型。

1. 完全显性遗传　在常染色体显性遗传中，杂合子的表现型与显性纯合子的表现型完全相同，称为完全显性(complete dominance)，即在杂合子Aa中，显性基因A的作用完全表现出来，而隐性基因a的作用完全被掩盖，从而使杂合子Aa表现出与显性纯合子AA完全相同的性状或疾病。

齿质形成不全是一种较为常见的常染色体显性遗传病，患者牙齿有明显的缺陷，在牙齿上有灰色或蓝色乳光出现，牙齿容易被磨损。如果用B代表决定齿质形成不全的显性基因，b代表正常的隐性等位基因，则带有齿质形成不全基因的基因型为Bb或BB，对于这两种基因型来说，他们的表型完全相同。需要注意的是在临床上见到的齿质形成不全患者及其他显性遗传病患者的基因型大多为杂合体，而不是纯合体。这是由于致病基因是很稀有的，其基因频率一般在0.01～0.001之间，显性纯合体患者在人群中出现的频率为该致病基因频率的平方，这是非常小的概率，而杂合体患者出现的频率却是致病基因频率的2倍，所以患者常为杂合体。此外，根据分离律，纯合体患者基因型中的两个致病基因必然有一个来自父方，一个来自母方，只有父母都是齿质形成不全患者时，才有可能生出显性纯合的后代，而这种婚配方式在实际生活中是罕见的。因此在系谱分析中，常染色体显性遗传病患者一般作为杂合体来看待。图5－13是一例齿质形成不全患者的系谱。

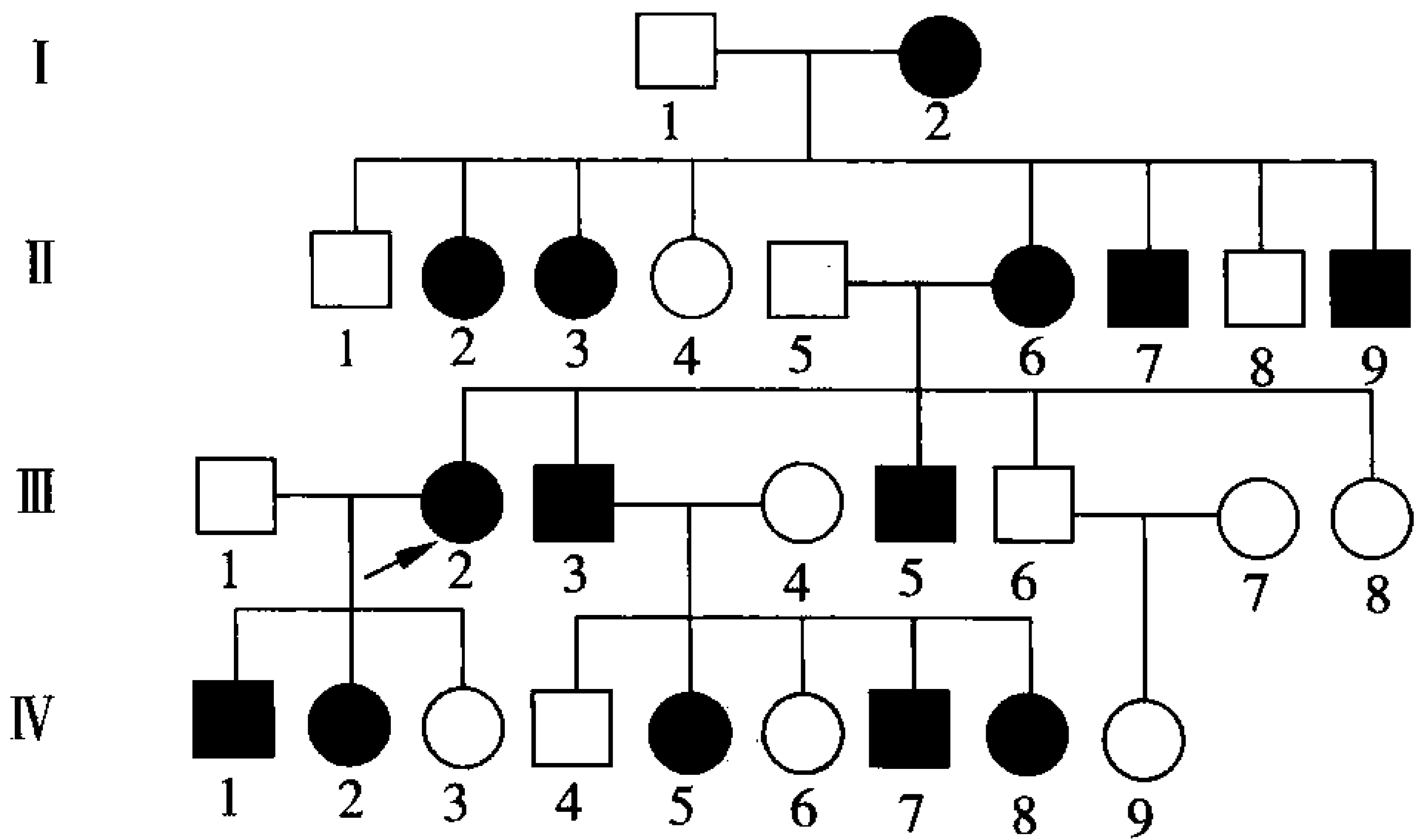


图5－13　某齿质形成不全症系谱

在这个系谱中患者的子女并非全部是患者，因此患者都是杂合体，其父母的婚配方式都属于齿质形成不全患者与正常人的婚配，在这种婚配方式下所生的子女中，有1/2是齿质形成不全患者，1/2为正常人，男女的发病机会均等。

该系谱反映了常染色体显性遗传的特点：

第一，患者的双亲中，往往有一个患有相同的疾病，患者大多数是杂合子。

第二，患者的同胞中患此病的数量约占1/2，男女发病的机会均等。这一点在个别小家系中不一定能反映出来。如果把患有相同遗传病的几个婚配情况相同的家系综合在一

起加以分析，就会得出近似的分离比例。

第三，在系谱中连续几代都可以看到此病患者，即常染色体显性遗传病在家族中可以连续传递。

第四，双亲都无病时，子女中一般不会出现患者，只有在基因发生突变的情况下才有例外。

总之，一种性状或疾病在系谱中连续传递且无男女性别分布上的差异，是常染色体显性遗传的典型特征。根据常染色体完全显性遗传的系谱特点，在临床上可以对此类遗传病的再发风险进行估计，如夫妇双方一方为杂合体患者，那么他们的子女患该病的风险为50%；如夫妇双方皆为杂合体患者时，他们的子女患该病的风险为75%，如夫妇一方为纯合体患者时，他们的子女患该病的风险为100%。

2. 不完全显性遗传或半显性遗传　在常染色体显性遗传中，由于杂合体中的隐性基因也有一定程度的表达，使杂合体与显性纯合体二者的表现型并不完全相同，当杂合子(Aa)的表现型介于纯合显性(AA)和纯合隐性(aa)的表现型之间时，这种遗传方式就称为不完全显性遗传(incomplete dominance)或半显性遗传(semi－dominance)。以这种方式遗传的有软骨发育不全、β型地中海贫血症、不稳定血红蛋白病、家族性高胆固醇血症等。

β型地中海贫血症是不完全显性遗传的典型实例。这种遗传病原发于地中海区域，发病原因是由于造血系统的血红蛋白(HbA)中β链合成受到影响，血红蛋白分子发生改变，导致铁利用发生障碍而造成低血色素性贫血，红细胞的形态也易发生改变。不同基因型的个体，由于β链合成所受影响程度不同，因而在临床上会出现不同病情：重型和轻型。显性纯合子(AA)不能合成或只能合成很少量的β链，结果形成重型患者；隐性纯合子(aa)能正常合成β链，血液正常；杂合子(Aa)的β链合成部分受阻，结果表现为轻型患者。当两个杂合子轻型患者婚配时，其子代中将出现重型患者、轻型患者和正常人，其分离比例为1:2:1。表现型和基因型的比例相同(1AA:2Aa:1aa)(图5－14)。

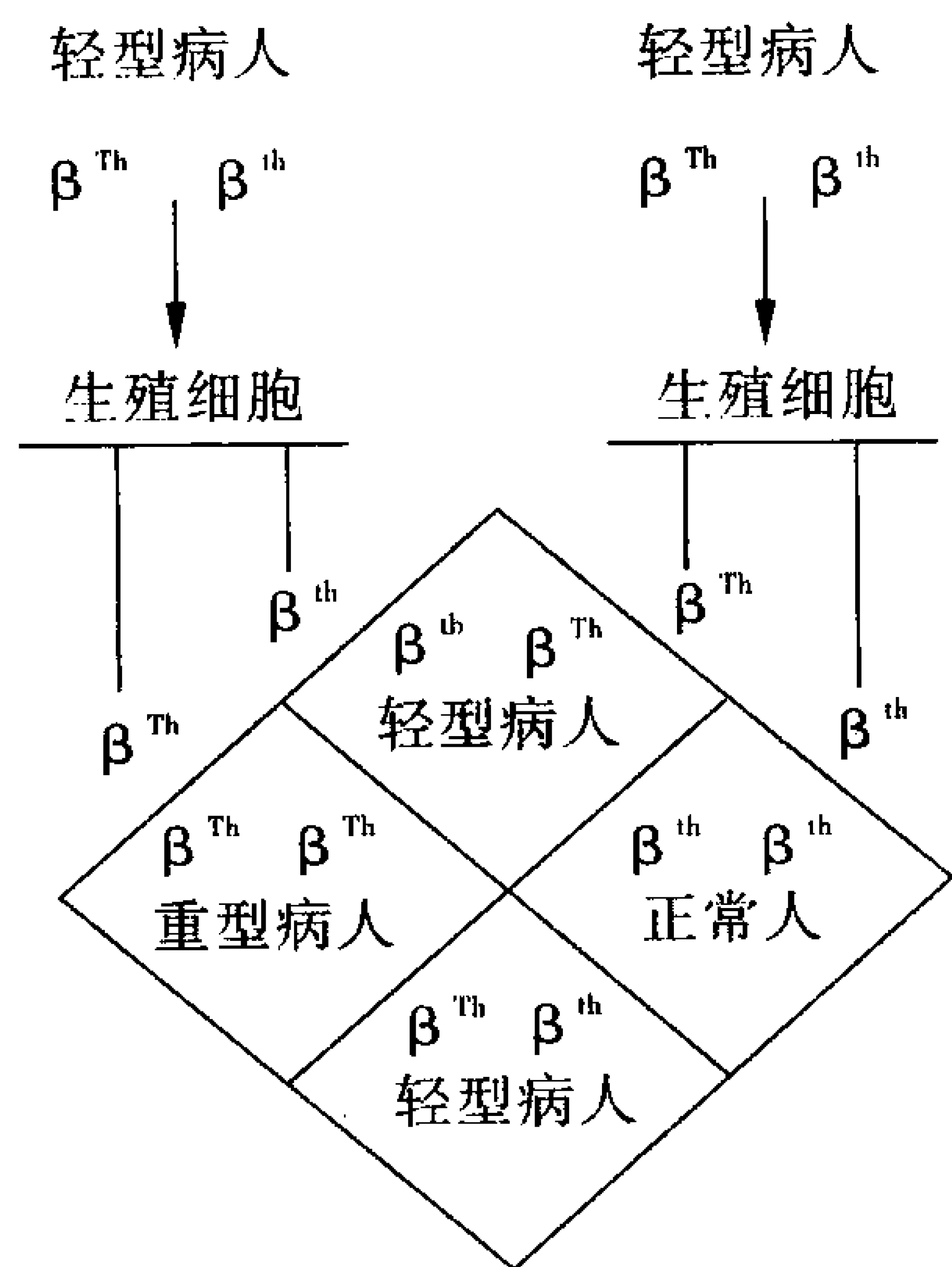


图5－14　两个轻型β地中海贫血患者间的婚配图解

在不完全显性遗传中，当两个杂合子(Aa)婚配时，其子代中表现型比例不是3:1而是1:2:1，和基因型的比例相同。

3．不规则显性遗传　在常染色体显性遗传的疾病中，带有显性致病基因的个体理应发病，但事实上并非完全如此，有时候带有某种显性致病基因的杂合子个体，因受遗传背景或环境因素的作用而不表现出相应的症状，导致显性遗传规律出现不规则现象，这种遗传方式称为不规则显性遗传(irregular dominance)或外显不全或不完全外显(incomplete penetrance)。换言之，不规则显性是指在具有某一显性基因的群体中，并非所有个体都能表现出该显性基因所控制的性状(或疾病)，有很多个体携带有显性基因却没有任何显性表现的现象。虽然一些带有显性基因的个体，他们本身没有表现出显性性状，但却可以将此显性基因传递给子代，使子代表达出该性状或疾病。

图5－15为一多指系谱，$Ⅱ_2$为多指先证者，其子女$Ⅲ_1$和$Ⅲ_2$均为多指患者，$Ⅲ_3$的手指正常，这表明$Ⅱ_2$的基因型为杂合子，而$Ⅱ_2$的双亲($Ⅰ_3$和$Ⅰ_4$)的手指均为正常。但$Ⅰ_3$的同胞弟兄$Ⅰ_2$是多指患者，因此，从整个系谱来看，$Ⅱ_2$的多指基因是由于基因突变而产生的可能性不大，这个多指基因只能是由$Ⅰ_3$传递过来的。这一点可以从$Ⅰ_2$(多指患者)处得到旁证。$Ⅰ_3$的多指基因由于某些原因而未能得到表达，因而其手指仍为正常，但这并不影响其将致病基因传给后代。遇到这种情况，在常染色体显性遗传病的系谱中会出现不规则的隔代遗传现象。但从整个系谱来看仍基本符合常染色体显性遗传的特点。

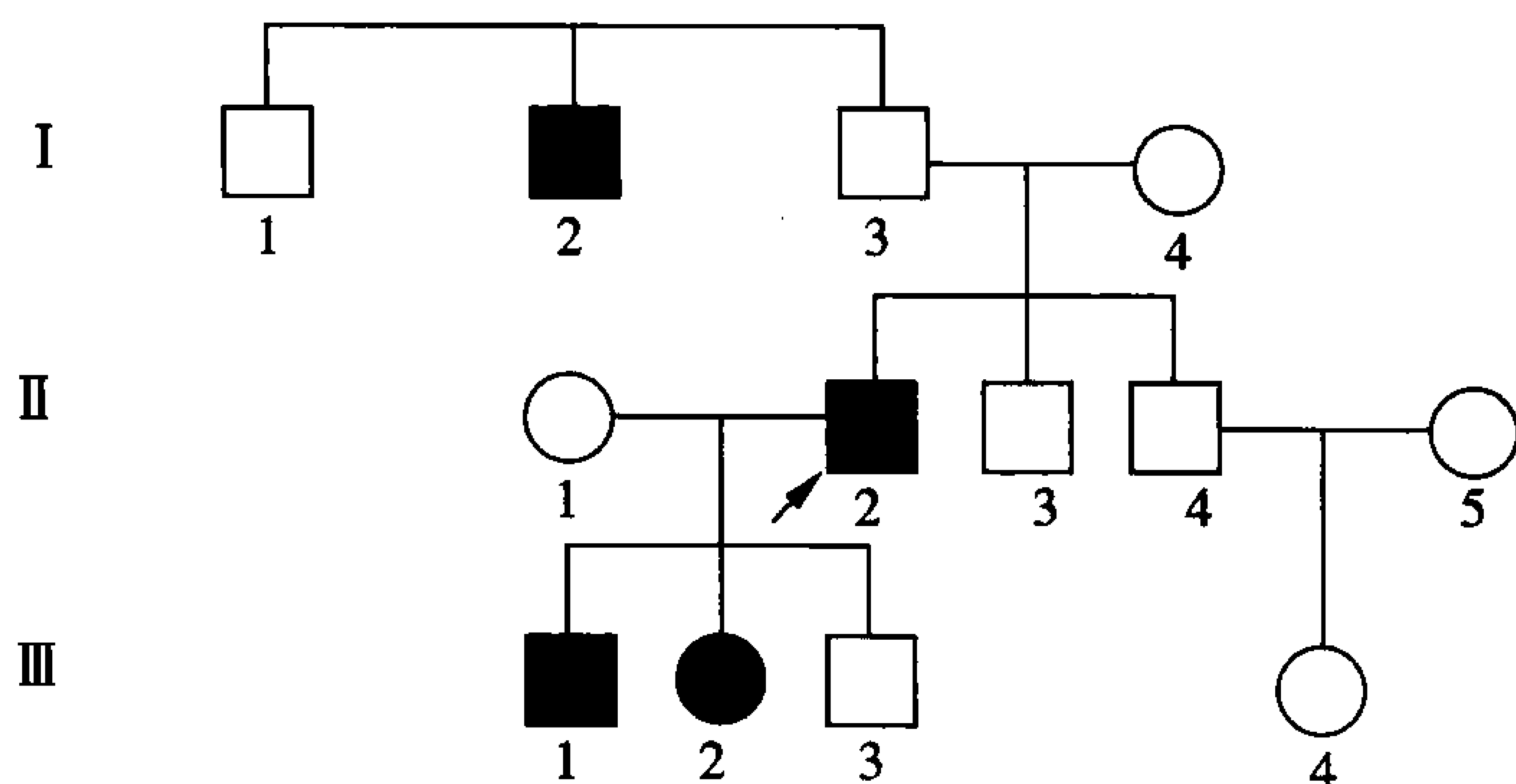


图5－15　多指系谱

显性基因在杂合状态下是否全部表现出来，在遗传学中常用外显率来表示，即一定基因型在群体中形成相应表现型的百分率。群体中如果带有某一致病基因的个体，100%发生了该种遗传病，外显率就是100%，称完全外显。当外显率小于100%时，就称不完全外显或外显不全。

另外，同一致病基因有时虽然都表达出来，但在不同个体之间因为受遗传背景和环境因素的影响不同，所患同种遗传病的轻重程度存在差异。例如，同是多指致病基因导致患者手指异常，但不同患者表现出不同的症状：指数多少有差异(有的多一个赘生指，有的多2个或2个以上)；赘生指发生部位不同(有的赘生指长在拇指一侧，称前轴型；有的长在小指一侧，称后轴型)；赘生指发育程度有差异(有的赘生指发育较完善，有完整的指骨、关节、肌肉等；有的则发育不全，只有残迹，甚至只有赘生的皮肤蒂)。这种一定基因型所形成的表现型缺陷程度，称表现度。具有同样基因型的个体，其表现型缺陷严重程度

有差别，称表现度不一致。表现度轻的患者，所生子女并非就是轻型的。

外显率和表现度是两个不同的概念，前者讲的是基因表达与否，不管基因表达程度的高低，是属于“质”的问题；后者讲的是在表达的前提下表达程度如何，是属于“量”的问题。

4．共显性遗传　有些位于常染色体上的等位基因，彼此之间没有显性和隐性的区别，在杂合状态时两种基因的作用都能完全表达出来，各自独立地产生基因产物，这种遗传方式称为共显性遗传（codominant inheritance）。人们熟知的 ABO 血型系统中的 AB 血型、MN 血型系统中的 MN 血型等都是共显性遗传的结果。

（1）ABO 血型的遗传　人类的 ABO 血型系统是临床上最常用的一种血型系统，ABO 血型抗原不仅见于红细胞内而且见于人体多种组织和细胞（如白细胞、淋巴细胞、表皮细胞等）内。凡是红细胞表面有 A 抗原，血清中有 β 天然抗体者为 A 型；红细胞表面有 B 抗原，血清中有 α 天然抗体者为 B 型；红细胞表面 A 抗原和 B 抗原并存，血清中无 β、α 抗体者为 AB 型；红细胞表面不存在 A 和 B 两种抗原，而血清中 α 和 β 两种抗体并存者为 O 血型（表 5－3）。

表 5－3　ABO 血型的表现型与基因型

血型	红细胞抗原	血清中的天然抗体	基因型
A	A	β	I^AI^A，I^Ai
B	B	α	I^BI^B，I^Bi
AB	A，B	－	I^AI^B
O	－	α，β	ii

人类的 ABO 血型是单基因遗传性状。决定于第 9 号染色体（9q34）上的一组复等位基因。所谓复等位基因是指在群体中同源染色体的相对应的基因位点上，有三个以上的基因（如 I^A、I^B和 i），然而对任何一个人来说，他的等位基因只能占有其中的任何两个基因。人类的 ABO 血型就是由 I^A、I^B和 i 三个基因构成的复等位基因（multiple allele）决定的。基因 I^A对 i 为显性，所以基因型 I^AI^A和 I^Ai 的个体都为 A 型；基因 I^B对 i 也为显性，所以基因型 I^BI^B或 I^Bi 的个体都为 B 型；基因型 ii 的个体为 O 型；基因 I^A和 I^B之间没有显性和隐性之别，所以基因型 I^AI^B的个体为 AB 血型。

根据孟德尔的分离定律原理，已知双亲的血型，就可以估计出其子女中可能有什么血型或不可能出现什么血型。

（2）MN 血型的遗传　人类红细胞表面存在有 M 抗原和 N 抗原，其基因定位于 4q28—q31，由一对等位基因 M 及 N 所决定。基因 M 决定红细胞膜上产生 M 抗原，基因 N 决定红细胞膜上产生 N 抗原。等位基因 M、N 在人群中构成了 3 种基因型：MM、MN、NN，其中基因型 MM 的个体红细胞膜上具有 M 抗原，表现为 M 血型；基因型 NN 的个体红细胞膜上具有 N 抗原，表现为 N 血型；MN 是杂合体的基因型，在 MN 血型的遗传系统中 M 基因及 N 基因之间并没有显隐的关系，在杂合状态时都完全进行了表达，结果使红细胞膜上同时具备了 M 抗原和 N 抗原，因此基因型为 MN 的个体表现为 MN 血型，这里

表现为共显性遗传。关于MN血型遗传的不同婚配形式，子代的表型分布见表5－4。

表5－4 双亲和子代的MN血型的遗传关系

双亲		子女	
表现型	基因型	表现型	基因型(比率)
M ×M	MM×MM	M	MM
M×N	MM×NN	MN	MN
N×N	NN×NN	N	NN
M×MN	MM×MN	M、MN	MM、MM(1:1)
N×MN	NN×MN	N、MN	NN、MN(1:1)
MN×MN	MN×MN	M、MN、N	MM、MN、NN(1:2:1)

5．延迟显性遗传　有些携带显性致病因子的杂合子，他们在生命早期并不表现出体症，到了一定年龄后，致病基因所控制的性状才表现出来。这种现象称为延迟性显性遗传(delayed dominance)。

慢性进行性舞蹈病是一种延迟性显性遗传病，该病是由于大脑皮质和基底神经节的变性所造成，致病基因定位于4p16.3。在杂合体发育的早期，致病基因并不表达，在青春期以前无任何症状，发病通常在成年以后，年龄多在35～45岁之间。对于该病的发生年龄是一个重要的修饰因素，此病的外显率随着年龄的升高而呈上升趋势，表现为典型的延迟显性遗传。本病发生后主要的临床表现为随年龄的增大而慢性进行性加剧的舞蹈样动作并伴随进行性痴呆，头颅CT检查可发现脑萎缩。一般在发病10～20年后由于痴呆、卧床不起，并发感染而死亡。

除了慢性进行性舞蹈病以外，临床上其他许多基本的遗传也都有延迟显性的现象，如遗传性痉挛性共济失调、家族性结肠息肉症、老年性痴呆、成年型多囊肾、视网膜母细胞瘤等。

6．从性显性遗传　在人类有些性状虽然是受常染色体上的显性基因所控制，但它的表达受性别的影响，在某一性别表达出相应表型，在另一性别则不表达出相应的症状，这称为从性显性遗传(sex－influenced dominance)。早秃(alopecia premature)就是从性遗传的一个例子。这是一个由常染色体显性基因控制的性状，研究发现该病与患者体内的雄激素含量水平有关。患者表现为从额角部向上或头顶中心向周围进行性对称性地脱发，最后因头顶部的头发全部脱落，额部和头顶连成一无发的光亮区，枕部和两侧颞部仍保留正常头发。该病的男性杂合体患者一般在35岁出现秃顶，而女性由于体内雄激素含量水平较男性低，故杂合体不出现早秃现象，只有纯合体才出现较轻的脱发症状，但也仅为头顶部少量脱发或毛发稀疏、细软等。对于这类疾病虽然有男女表现上的差异，但实质上其致病基因位于常染色体上，应注意不要与性连锁遗传相混淆。

(二)常染色体隐性遗传病

一种性状或疾病受隐性基因控制，该基因又位于常染色体上，这种遗传方式称为常染

色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance,AR)。如果这种隐性性状是一种疾病则称为常染色体隐性遗传病。此类性状或疾病目前有2 000种左右。绝大部分先天性代谢缺陷的遗传方式都是常染色体隐性遗传,常见的常染色体隐性遗传病有高度近视、先天性聋哑(AR型)、苯丙酮尿症、胱氨酸尿症、半乳糖血症、肝豆状核变性、白化病等。

1. 常染色体隐性遗传病的发病特点　由于常染色体隐性遗传中的致病基因为隐性基因,所以只有当亲代双方都携带有某一个相同的隐性致病基因传给子代,使子代的基因型处于隐性基因纯合(aa)状态时,子代才能表现出该基因所控制的性状或疾病。如果双亲中只有一方有某种隐性致病基因(a),另一方没有与其相同的隐性致病基因,而有与该基因相对应的正常显性基因(A)时,他们的子代基因型处于Aa杂合状态,子代就不会出现a控制的某种隐性遗传病。这是由于正常显性基因(A)的存在,使隐性基因(a)的作用不能表达的结果。这种虽带有致病基因,而自身不发病的个体称为致病基因携带者,简称携带者。

当两个具有某一相同隐性致病基因的携带者婚配,其子女中就可能出现隐性致病基因纯合的状态,即成为某种隐性遗传病的患者。这种隐性基因纯合状态出现的几率为1/4,就是说,他们每生一个孩子都有1/4患病的可能性。在表现型正常的子女中,每一个个体均有2/3的机会是携带者。白化病是一种较为常见的常染色体隐性遗传病,患者体内因缺乏酪氨酸酶,造成酪氨酸不能转化成黑色素,导致患者的虹膜、皮肤、毛发等缺乏色素,眼睛畏光而睁不开,部分患者有屈光不正、斜视和眼球震颤,基因定位于11q14－q21。图5－16是一个白化病患者的系谱,常染色体隐性遗传病系谱的特点是:

第一,患者双亲都无病,但都为杂合子(Aa),即均为致病基因携带者。

第二,患者的同胞中,患同一种病的人数约占同胞总数的1/4,男女发病机会均等。这一点在个别小家系中不一定相符合,如果把较多的患有相同隐性遗传病的家系图综合在一起分析统计,就会得到近似1/4的分离比率。

第三,在系谱中看不到连续传递的现象,往往是散发的,有时在一个家系中只能看到先证者一个患者。但在表现型正常的同胞中,每人都有2/3是携带者的可能。

第四,近亲婚配时,子女中隐性遗传病的发病率要比非近亲婚配者的子女高。常染色体隐性遗传病最容易在近亲结婚的家庭发生。这是因为近亲者有共同的祖先,从祖先那里获得一些相同的基因,当相同的隐性致病基因相遇而成纯合状态时,子女就会发病。

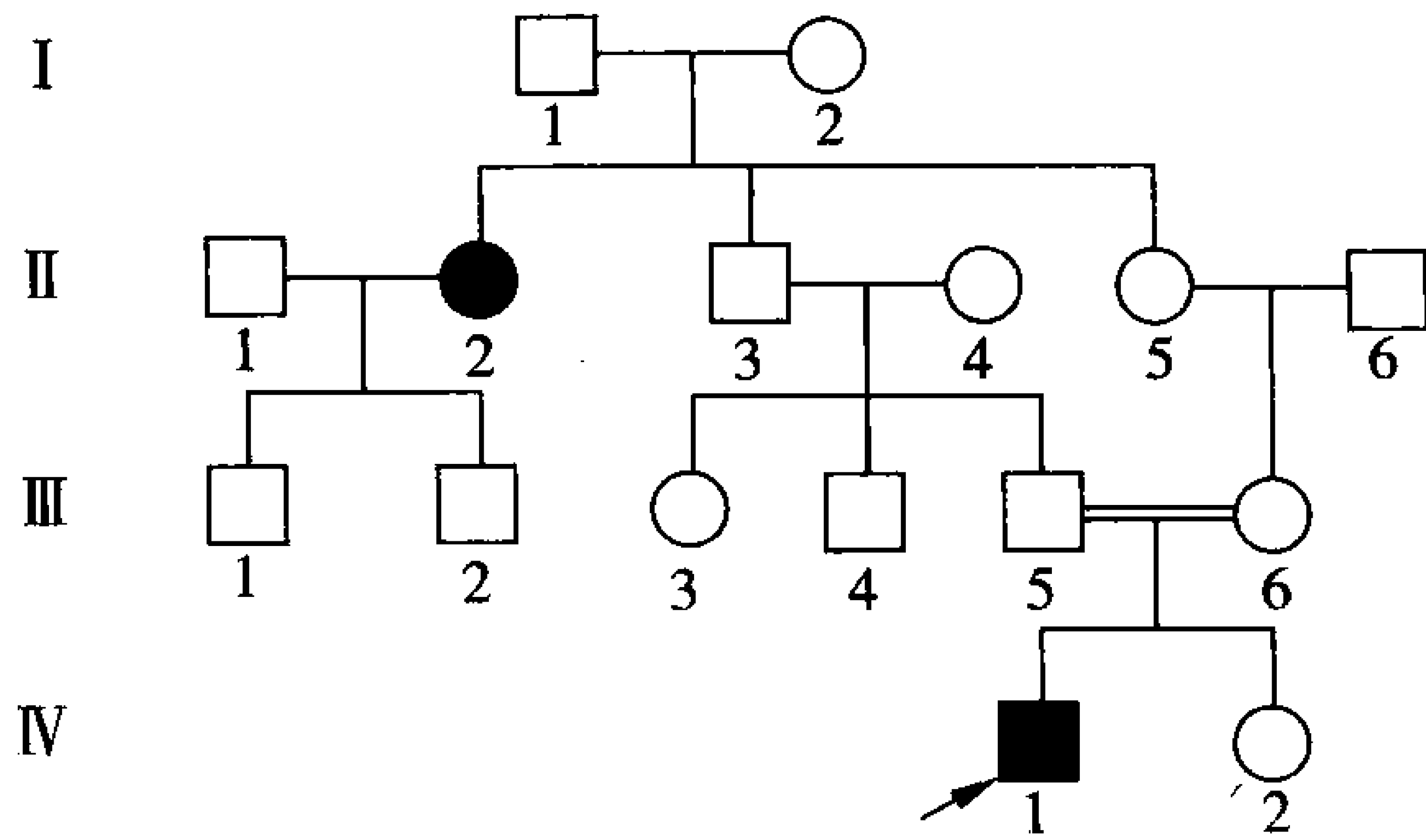


图5－16　某白化病系谱

总之，在常染色体隐性遗传中，一种性状或疾病在系谱中以散发形式出现且无性别分布上的差异是其典型特征。而在常染色体显性遗传的系谱中性状或疾病是连续传递的，这是二者的主要差别。常染色体显性遗传与常染色体隐性遗传二者也有共同点，就是一般情况下这两种遗传方式的性状或疾病都没有男女性别分布上的差异。在系谱分析中经常使用这点把常染色体遗传与X连锁遗传区分开来。

2. 近亲结婚及其危害　近亲结婚是指血缘关系很近的人彼此间结婚。在一个群体中，如果两个人(A和B)有共同祖先的话，就说这两个人之间有血缘关系。在几代内曾有共同祖先的，就叫近亲。如图5－17所示：

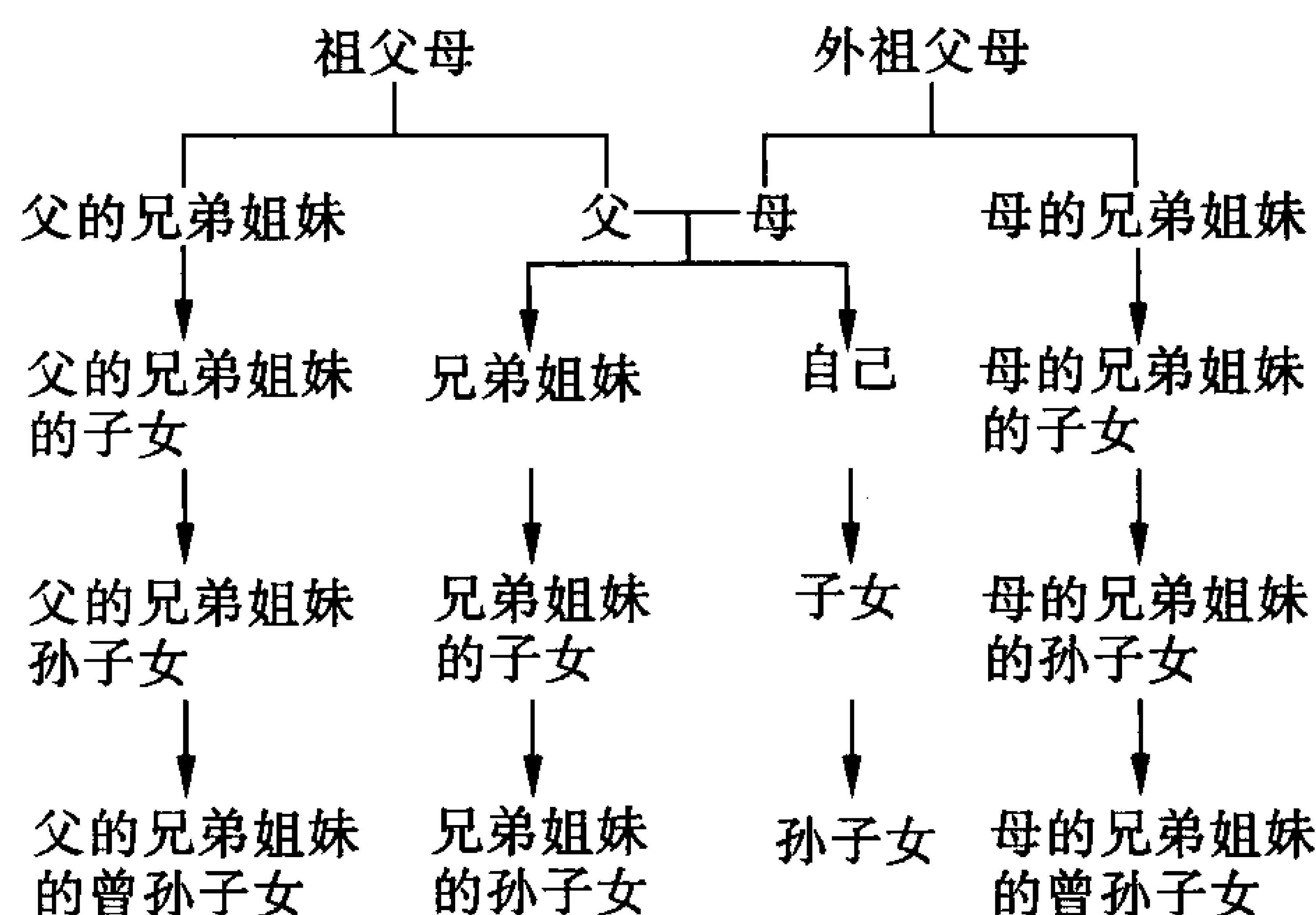


图5－17　近亲关系示意图

血缘关系的远近程度可以用亲缘(或称近亲)系数(r)来表示。所谓亲缘系数(coefficient of relationship)是指两个人(A和B)在同一基因座位上有一个相同的等位基因的概率；一级亲属(双亲和子女之间、同胞之间)的亲缘系数为1/2；二级亲属(一个人和他的叔、伯、姑、舅、姨、祖父母、外祖父母之间)为1/4；三级亲属(表兄妹和堂兄妹)为1/8。上述各级亲缘系数是怎样计算的？我们就以同胞兄妹之间相同基因的概率为例：设哥哥有一个基因a，这个基因有1/2的可能性是从父亲那里传来的。父亲的这个基因也有1/2的可能传给妹妹。兄妹二人是否从父亲那里都获得相同的基因a(这是两个独立事件)的机会根据概率乘法定律应是$1/2 \times 1/2 = 1/4$。同样道理，兄妹两人从母亲那里都获得基因a的概率也是$1/2 \times 1/2 = 1/4$。这个基因a究竟是由父亲传下来的还是由母亲传来的呢？这是两个相互排斥的事实，因此，兄妹两人从双亲那里都获得基因a的概率为$1/4 + 1/4 = 1/2$。如上所说父母与儿女之间或同胞兄弟姐妹之间基因相同的概率为1/2，彼此之间称为一级亲属，其亲缘系数为0.5。依此推算，祖父母与孙子(女)之间、外祖父母与外孙子(女)之间、叔(伯、姑)与侄儿(侄女)之间、舅(姨)与外甥儿(女)之间的基因相同的概率为1/4，彼此间称二级亲属，其亲缘系数为0.25；堂兄妹之间或表兄妹之间的基因相同的概率为1/8，彼此间称三级亲属，他们的亲缘系数为0.125。

近亲结婚的危害性是相当严重的，首先表现在近亲结婚者所生子女患隐性遗传病的风险要比非近亲结婚者的子女大得多。一般来说，致病基因的频率很低，约为0.01～0.001，群体中的携带者频率为0.02～0.002，即为1/50～1/500。如果以致病基因频率为

0.01 来计算，群体中携带者的频率则为 1/50，在随机婚配的情况下，夫妇两人都为携带者的概率为 1/50 × 1/50 = 1/2500，这对夫妇所生子女患常染色体隐性遗传病的风险为 1/50 × 1/50 × 1/4 = 1/10000。如果在表兄妹近亲结婚的情况下，由于表兄妹为三级亲属，两人之间基因相同的概率为 1/8，即两人都为某一致病基因携带者的可能性为 1/8，这样，表兄妹结婚所生子女患常染色体隐性遗传病的风险为 1/50 × 1/8 × 1/4 = 1/1600。相比之下，近亲结婚者比随机婚配者所生子女患常染色体隐性遗传病的风险高 6.25 倍。如果以致病基因概率为 0.001 计算，则群体中携带者的频率为 1/500，随机婚配者所生子女患常染色体隐性遗传病的风险为 1/500 × 1/500 × 1/4 = 1/000 000。在近亲结婚情况下，这种风险就变成 1/500 × 1/8 × 1/4 = 1/16 000。由此可见，后者的风险要比前者高 62.5 倍。综上所述不难发现，如果某种常染色体隐性遗传病在群体中发病率愈低，则在近亲婚配者的子女中其风险就大，即危害性愈大。因而，我国婚姻法规定“直系血亲和三代以内旁系血亲禁止结婚”是有充分科学依据的，是一项有利于提高民族素质的重要立法。其次，近亲结婚的危害性还表现在多基因遗传病的发病风险也大。近亲结婚者的子女中多基因遗传病的发病率为 9.9%，而非近亲结婚者的子女中多基因遗传病的发病率仅为 0.9%。

（三）性连锁遗传病

在人类，有些性状或疾病在男性个体中和女性个体中的发病概率不同。这是因为这些性状或疾病是受性染色体上的基因所控制，因此，它们的出现必然与性别有密切的关系，这种遗传方式称性连锁遗传。人类的性染色体有 X 染色体和 Y 染色体之分。所以性连锁遗传应包括 X 染色体连锁遗传（X - linked inheritance）和 Y 染色体连锁遗传（Y - linked inheritance）。X 连锁遗传又根据基因显隐性的不同分为 X 连锁显性遗传和 X 连锁隐性遗传两种。目前发现的 X 连锁遗传病近 600 种，而 Y 连锁遗传的单基因病数目仅有几十种，比 X 连锁遗传病少很多，故 X 连锁遗传是性连锁遗传中的主要遗传方式。

由于男性和女性的性染色体组成不同，男性的性染色体组成为 XY，女性的性染色体组成为 XX。男性的细胞中只有一条 X 染色体，Y 染色体的长度较 X 染色体短很多且缺少与 X 染色体配对的同源区段，故细胞中只有成对的等位基因中的一个，所以在 X 连锁遗传中，男性又称为半合子（hemizygote）。

1. X 连锁显性遗传病（XD）　X 连锁显性遗传病是指位于 X 染色体上的显性致病基因所控制的疾病。这类遗传病在女性个体中的发病率高于男性，这是因为在女性的细胞中有两条 X 染色体，其中任何一条 X 染色体上一旦带有某种显性致病基因都会出现相应的遗传病。而男性的细胞中只有一条 X 染色体，相对来说男性的发病机会只有女性的 1/2。但女性患者的病情较男性轻。其原因之一是由于女性患者多数为杂合子，其中正常的等位基因可以起到功能补偿的作用。

抗维生素 D 性佝偻病是 X 连锁显性遗传病的一个实例。患者由于肾小管对磷的重吸收发生障碍，所以血磷水平下降，尿磷增高，小肠对磷、钙的吸收不良，导致形成佝偻病。患者可有“O”形腿、骨骼发育畸形、多发性骨折、行走困难和生长缓慢等症状。杂合子女性患者的病情可能较轻，有时只有血磷低，而无明显的佝偻病骨骼变化症状。图 5 - 18 是一个抗维生素 D 性佝偻病患者的系谱。

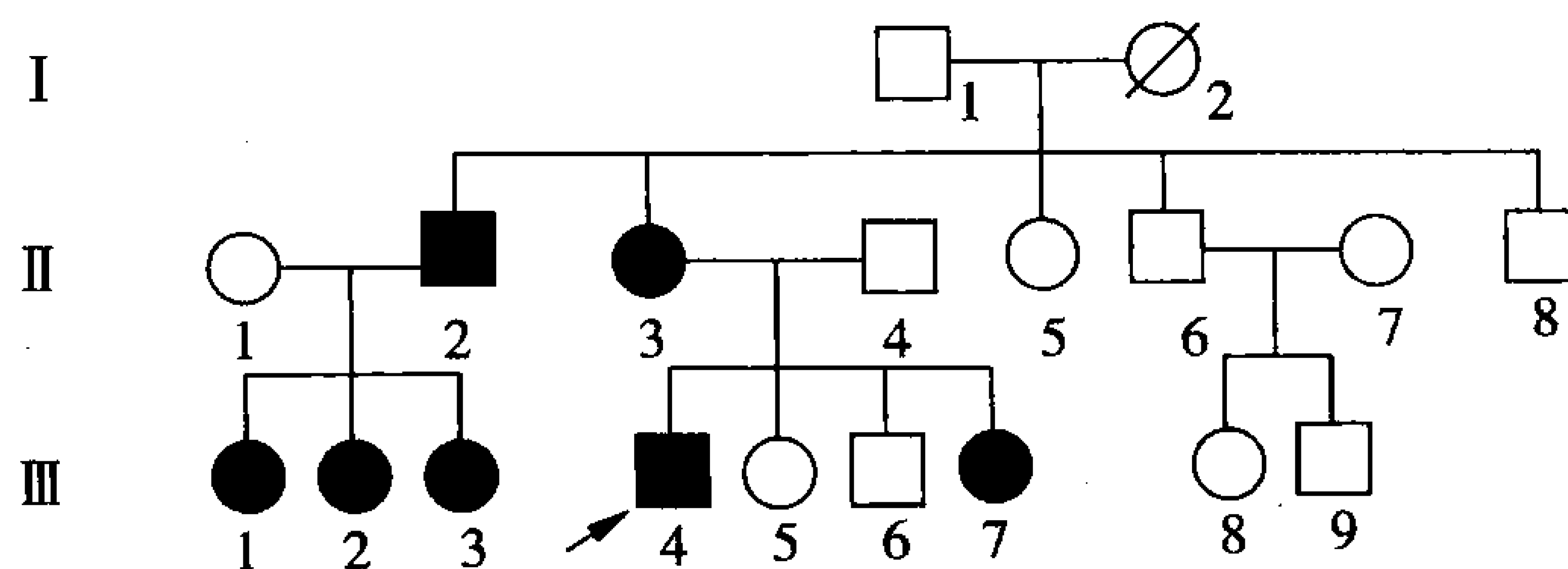


图5-18 某抗维生素D性佝偻病系谱

X连锁显性遗传病系谱的特点是：

第一，人群中女性患者多于男性患者，前者的病情可能较轻。

第二，患者的双亲中有一个患有同样的疾病，如果双亲都没有这种疾病，则子代中一般不会发病。

第三，男性患者的后代中，女儿都将患此病，儿子则都是正常。

第四，女性患者的后代中，儿子和女儿各有50%发病的风险。

第五，系谱中可以看到连续几代都有患者出现。

常见的X连锁显性遗传病还有遗传性肾炎（XD型）、抗维生素D佝偻病、口面指综合征、色素失禁症等。

2. X连锁隐性遗传病（XR） X连锁隐性遗传病是指位于X染色体上的隐性致病基因所控制的疾病。X连锁隐性遗传病在男性个体中的发病率高于女性。这是因为女性细胞中有两条X染色体，必须在两条X染色体上都带有同样的隐性致病基因才会发病。若一条X染色体上带有隐性致病基因，另一条X染色体上带有与该隐性致病基因等位的正常显性基因，这样的女性不会发病，是致病基因的携带者。但男性的情况就不同了，因为男性的细胞中只有一条X染色体，Y染色体很小，无相应的等位基因，所以尽管致病基因是隐性的，只要在X染色体上一旦带有某种隐性致病基因就会发病。按这个理论推算，如果某种X连锁隐性遗传病的基因频率为0.01，则男性的发病率为1/100，女性的发病率为$1/100 \times 1/100 = 1/10\ 000$。

人的红绿色盲是X连锁隐性遗传病，患者不能正确区分红色和绿色。我国汉族人群中，男性红绿色盲的发病率约为7%，而女性的发病率仅为$0.07 \times 0.07 = 0.0049 \approx 0.05\%$。图5-19是一个红绿色盲患者的系谱。

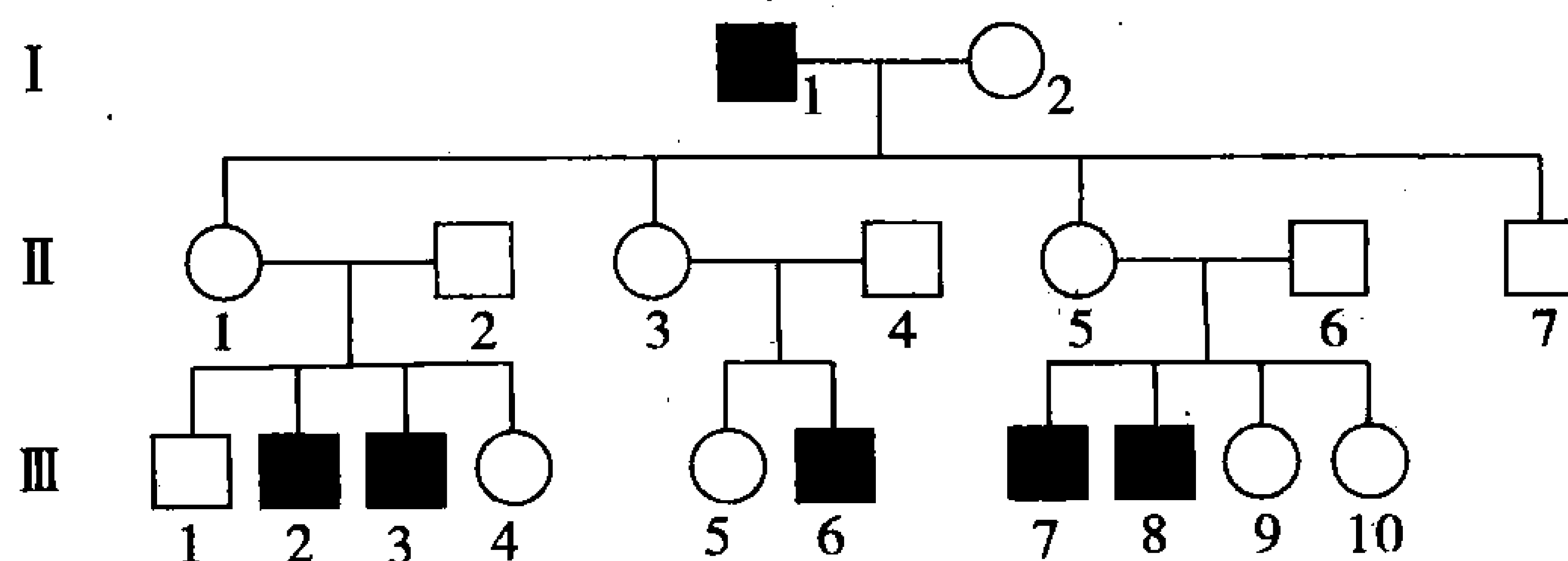


图5-19 某色盲患者的系谱

X连锁隐性遗传病的系谱特点是：

第一，人群中男性患者远多于女性患者，系谱中往往只有男性患者。

第二，双亲都无病时，子代中儿子可能发病，女儿则不会发病。儿子如果发病，其致病基因是由母亲（携带者）传来的。

第三，患者的同胞兄弟、外祖父、舅父、姨表兄弟、外甥、外孙等可能也患此病。其他亲属则不患本病。

红绿色盲虽然分别由红色盲基因和绿色盲基因所的，但由于它们在X染色体上是紧密相邻的两个基因，则男性红绿色盲患者的基因型可写作X^aY（表示致病基因a在X染色体上，Y染色体上没有相应的等位基因）；女性患者的基因型可写作X^aX^a（表示两条X染色体上都有致病基因a）。同样正常男性的基因型可写作X^AY（A表示正常显性基因）；正常女性的基因型可写作X^AX^A或X^AX^a（为携带者）。

下面是几种不同基因型的男女婚配关系，根据分离定律可以预测其子女的发病情况。

男性红绿色盲患者（X^aY）与正常女性（X^AX^A）婚配后，子代中男孩都正常（X^AY）、女孩都是携带者（X^AX^a）。男性的致病基因随X染色体行动只传给女儿，不会传给儿子。

女性携带者（X^AX^a）与正常男性（X^aY）婚配后，子代中，男性将有1/2发病的可能，女孩将有1/2携带者的可能。这里，男孩患病的致病基因是由他的母亲传来的。

女性携带者（X^AX^a）与男性红绿色盲患者（X^aY）婚配后，子代中，男孩将有1/2可能患病，1/2可能正常；女孩将有1/2可能患病，1/2将为携带者的可能。

在X连锁隐性遗传中，男性的致病基因只能从母亲传来，将来也只能传给女儿，不存在从男性向男性的传递，即外祖父传给外孙，这种传递方式称为交叉遗传。

常见的X连锁隐性遗传病有鱼鳞病、假肥大型肌营养不良（儿童期发病）、先天性外胚层发育不良（无汗型）和血友病等。

3. Y连锁遗传病　受Y染色体上的致病基因所控制的疾病，它将随Y染色体的行动而传递，故称Y连锁遗传病。Y连锁遗传的遗传方式比较简单，全部表现为从男性向男性的传递，即父传子、子传孙，系谱之中仅有男性患者，所以又称全男性遗传。

外耳道多毛症是一典型的Y连锁遗传病，该病患者青春期后外耳道中长有黑色长毛，成丛生长，约2～3 cm长，本病家系中患者全部为男性，见不到女性患者。

第三节　两种单基因性状或疾病的遗传规律

人类两种单基因性状或单基因疾病伴随遗传的现象是普遍存在的。在临床上进行家系调查时常会发现两种单基因病同时存在于一个家系中，这两种单基因病是如何伴随传递的，根据控制这两种疾病的基因是否位于同一对染色体上可分两种情况。

（一）两种单基因病的致病基因分别位于不同对染色体上

在临床上，一个家系中如果出现两种单基因病患者，如果两种单基因病的致病基因分别位于不同对染色体上，其遗传方式符合自由组合定律。假设一个并指症（并指完全，伴有掌、跖骨融合）女性与一个甲型血友男患者结婚，生育了一个男孩，其并指症状与母亲类同，他们要求再生一个孩子，试问后代子女发病风险如何？

并指症是常染色体显性遗传病，因此母亲的基因型为X^BX^BDd，甲型血友病是X连锁

隐性遗传病，男性是半合子发病，所以父亲的基因型是 X^bYdd。从图 5-20 可以看出，他们后代的女孩中，有 50% 可能患并指症伴甲型血友病携带者，50% 可能是甲型血友病携带者；男孩中，50% 可能是并指症，但有 50% 可能正常。

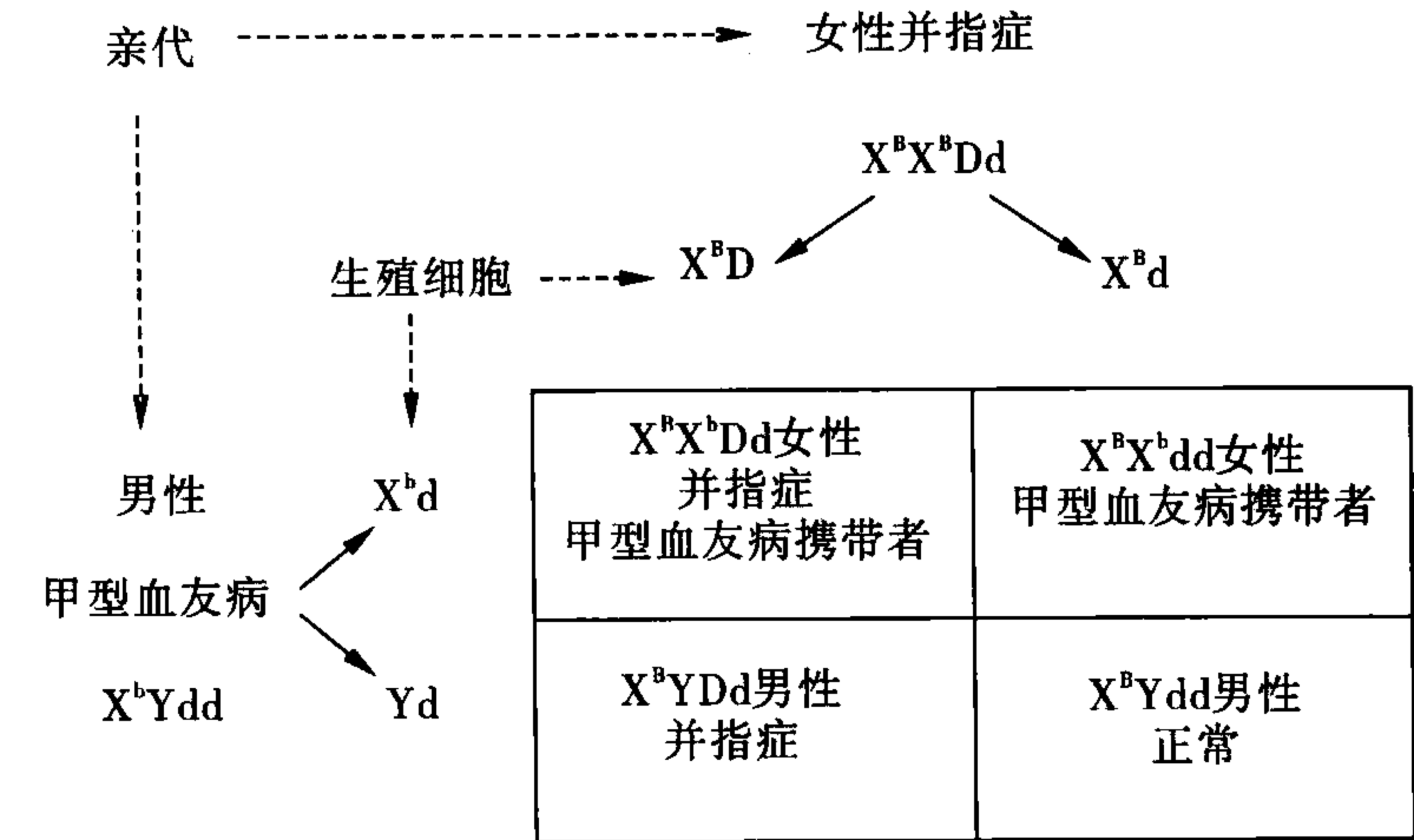


图 5-20　两种致病基因在不同染色体上的自由组合

D. 并指症基因　b. 甲型血友病基因

(二)两种单基因病基因位于同一染色体上

有时患者有两种单基因遗传病，如果这两种致病基因位于同一染色体上，它们将表现为连锁遗传，其遗传方式受连锁与交换律制约。例如，红绿色盲与甲型血友病的基因都是在 X 染色体上，所以彼此连锁。假定两者间交换率是 10%。如果父亲是红绿色盲，母亲外表正常，已生出一个女儿是红绿色盲，一个儿子是甲型血友病，试问他们以后所生的孩子中，这两种遗传病的发病风险如何？能生出正常的后代吗？

从一个女儿是红绿色盲来看，母亲必然是红绿色盲基因(b)的携带者，再从一个儿子是甲型血友病来看，母亲也必然是甲型血友病基因(h)的携带者。但是，这两种致病基因分别位于两条染色上。父亲是红绿色盲患者，所以有红绿色盲基因(b)。从图 5-21 可以看出，他们后代的女孩中，50% 可能是正常的，50% 可能患红绿色盲；男孩中，45% 可能患红绿色盲，45% 可能患甲型血友病，5% 可能同时患这两种病，只有 5% 可能是正常的。

综上所述，研究两种基因病伴随遗传规律，在遗传咨询时估测遗传病患者后代发病风险是重要的。

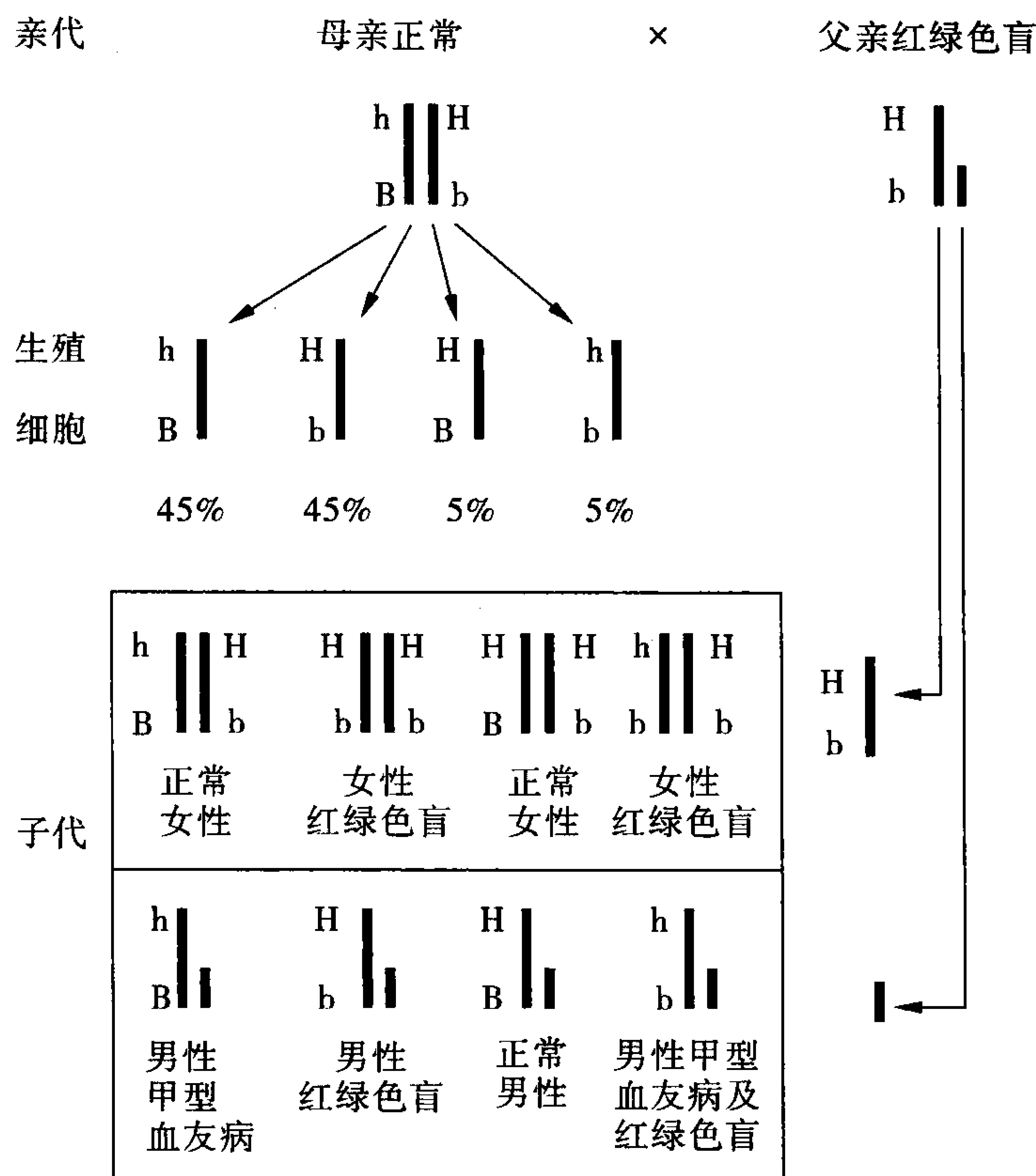


图 5－21　两种 X 连锁隐性遗传病的连锁和交换

h. 甲型血友病基因　b. 红绿色盲基因

第四节　与单基因病有关的几个问题

一、遗传的异质性

遗传异质性(heterogeneity)是指表现型一致的个体或同种疾病临床表现相同,但可能具不同的基因型,称为遗传异质性。由于遗传基础不同,它们的遗传方式、发病年龄、病程进展、病情严重程度、预后以及复发风险等都可能不同。研究表明,遗传病病种增多的原因不仅是由于发现了新的疾病,而且也从已知的综合征中分出了亚型,即遗传异质性的存在。例如视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是最常见的致盲的单基因遗传眼病之一,主要表现为视网膜萎缩、夜盲和视野缩小,多为双眼发病,中年或老年完全失明。

RP 的遗传方式具有遗传异质性,即可以有 AD、AR、XR 连锁遗传。遗传方式不同的 RP,一般其遗传基础也不同,因而伴随的综合征以及始发年龄、主要病情变化特征(XR 常伴高度近视,AR 和 AD 多为低度近视)、病程进展(AD 快,AR 慢)、预后情况(AD 较轻,

AR 致盲)也有差异,甚至还可区分为其他不同亚型。

二、外显率和表现度

(一)外显率

外显率是指一定基因型的个体在群体中形成相应表现型的百分率。显性基因在杂合状态下是否表达,常用外显率来衡量。以多指症为例,假如在调查某一群体后,推测有 50 人是多指基因的杂合子(Aa),但实际上多指症患者为 40 人,另外 10 人表型正常,这时可认为该群体中致病基因(A)的外显率为 $40/50 \times 100\% = 80\%$。如果外显率为 100%,称为完全外显;如果外显率低于 100%,称为不完全外显或称为外显不全。在外显不全的情况下,就会看到不规则显性遗传现象,患者同胞的发病风险就不再是 1/2,而应是 1/2 × 外显率。

(二)表现度

表现度是指具有相同基因型的个体,由于各自所处的遗传背景和环境因素影响的不同,性状表现程度或所患遗传病轻重程度的差异。仍以多指症为例,杂合子患者可表现为指数多少不一,手多指与脚多趾不一,多出指的长短不一等,尽管基因型相同,但由于受各自遗传背景和环境因素的影响不同,故临床症状有轻有重。表现度的差异并不影响致病基因的后代传递,依旧按孟德尔方式遗传。表现度轻的患者,所生子女并非表现度轻。

外显率与表现度是两个不同的概念,根本区别在于外显率阐明基因表达与否是个“质”的问题,表现度说明的是在基因表达的前提下,表现程度如何,是个“量”的问题。不规则显性遗传现象表明,一种性状或遗传病的形成,不仅受一对等位基因的影响,个体所处的遗传背景以及环境因素对它都有影响。

三、表型模拟

在个体发育过程中,由于环境因素的作用使个体产生的症状与某一致病基因所产生的表型相同或相似,这种由环境因素引起的表型称为表型模拟或拟表型。例如,抗维生素 D 性佝偻病,呈 XD,该遗传病患者不能利用维生素 D 而发生佝偻病,这是遗传因素决定的。可是如果食物中长期缺乏维生素 D 也会引起佝偻病,症状相似,这就是拟表型现象。再如常染色体隐性遗传引起的先天性聋哑与使用药物(链霉素)引起的聋哑都有一个相同的表型即聋哑,这种由药物引起的聋哑则为拟表型。

显然,拟表型是由于环境因素的影响,并非生殖细胞中基因本身改变所致,因此这种由环境因素影响而引起的疾病不遗传给后代。

四、基因的多效性

基因的多效性是指一个基因可以决定或影响多个性状,这就造成一种遗传病可以有复杂的临床表现。例如,苯丙酮尿症,呈 AR,患者缺乏苯丙氨酸羟化酶,造成体内苯丙氨

酸代谢障碍，患者除苯丙酮尿外，还有其他继发症状：脑发育障碍而导致智力低下，皮肤有轻微的白化症状等。造成基因多效性的原因是，基因的作用是通过控制蛋白质或酶的合成，影响机体代谢的一系列生理、生化过程，从而决定性状的形成，而各种生理、生化过程都是相互联系、相互制约的。一个基因的改变直接影响其控制的某一环节，也必然也会对其他相关的环节产生程度不同的影响，因此，常常导致一个基因可以控制或影响多个性状的产生。

五、限性遗传与从性遗传

（一）限性遗传

控制某种性状或遗传病的基因，由于基因表达的性别限制（比如解剖结构上的性别差异、受性激素分泌影响的差异限制等），只在一种性别中表现，而在另一种性别中则完全不能表现，这种遗传方式称为限性遗传。

例如，子宫阴道积水由常染色体上隐性致病基因决定，由于男女两性解剖结构的差异，导致该病只在女性中表现，而男性则无法表现相应症状，因此，隐性纯合子（aa）女性患病，而男性正常，然而，无论男性还是女性，致病基因都将按孟德尔方式遗传。

（二）从性遗传

从性遗传又称性控遗传，一般指常染色体上的基因，由于性别的差异而表现出男女性分布比例上或表现程度上的差别。

六、早发现象

有些遗传病（通常为延迟显性遗传病）在连续几代的遗传后，有发病年龄提前和病情严重程度加剧的现象，称为早发现象。例如，遗传性痉挛性共济失调，呈 AD，杂合子患者在 30 岁以前一般不发病，35～40 岁才逐渐发病，临床表现早期为行走困难，站立时摇摆不定，语言不清，晚期下肢瘫痪。

七、遗传印迹

根据孟德尔定律，控制某一性状或遗传病的基因无论来自父方还是母方，所产生的表型效应是相同的，但是目前发现，同一基因由不同性别的亲本传递给子女可引起不同的表型效应，像这样由双亲性别决定基因功能上的差异称为遗传印迹，或称基因组印迹。例如舞蹈症，呈 AD，发病年龄一般在 25～45 岁，致病基因若为母源传递，则子女的发病年龄不会提前且症状不加重，仅表现为舞蹈样动作；致病基因若为父源传递，则子女的发病年龄提前，在 20 岁以前就可发病，且病情较重。因此舞蹈症发病年龄的变化及病情轻重程度均与传递致病基因的亲本即遗传印迹有关。

八、反应规范

反应规范是指某一基因型在不同的环境条件下所能发生反应的范围,有的基因所决定的反应规范比较宽,即在不同的条件下,可以形成不同的表型,例如人的黑色素基因 A 就是如此,具有黑色素基因 A 的人,由于受阳光照射时间不同,黑色素形成的数量也不同,这样会使受黑色素照射时间长,皮肤较黑;如果缺少阳光,尽管有黑色素 A 基因,也不能形成大量的黑色素,从而肤色较淡。这样使含有黑色素基因 A 的人,肤色也就有了明显的差异,这里外界环境因素对基因的表达起到了修饰作用,所以才形成了不同的表型。另一些基因型所决定的反应规范比较狭窄,即在不同的环境条件下表型没有明显差异,表现型的形成不受环境条件的影响或影响很小。例如,白化病患者(aa),由于没有黑色素 A 基因,他(她)不论是否接受阳光照射,都不能形成黑色素,而表现白化症状。

九、显性与隐性的相对性

基因的显性与隐性通常是以它们所控制的性状在杂合状态下是否表现出来加以区分的。显性与隐性的关系是相对的,而不是绝对的,同一遗传病可因根据的指标不同,而得出不同的遗传方式。例如,镰形细胞贫血症,如果以是否出现临床症状为标志,致病基因纯合子(Hb^SHb^S)有严重贫血,杂合子(Hb^AHb^S)正常情况下无贫血,此时突变基因 Hb^S对正常基因 Hb^A是隐性的,故属于常染色体隐性遗传;如果以在细胞水平上出现镰形红细胞的数量为标志,致病基因纯合子(Hb^SHb^S)血液放在显微镜下观察,使之不接触氧气,全部红细胞都呈镰刀状,杂合子(Hb^AHb^S)血液红细胞一部分呈镰刀状,正常人(Hb^AHb^A)血液红细胞全部都正常,此时突变基因 Hb^S对正常基因 Hb^A为不完全显性,故属于常染色体不完全显性遗传。

【思考题】

1. 遗传学三大规律的实质是什么?并分别说明其细胞学基础。

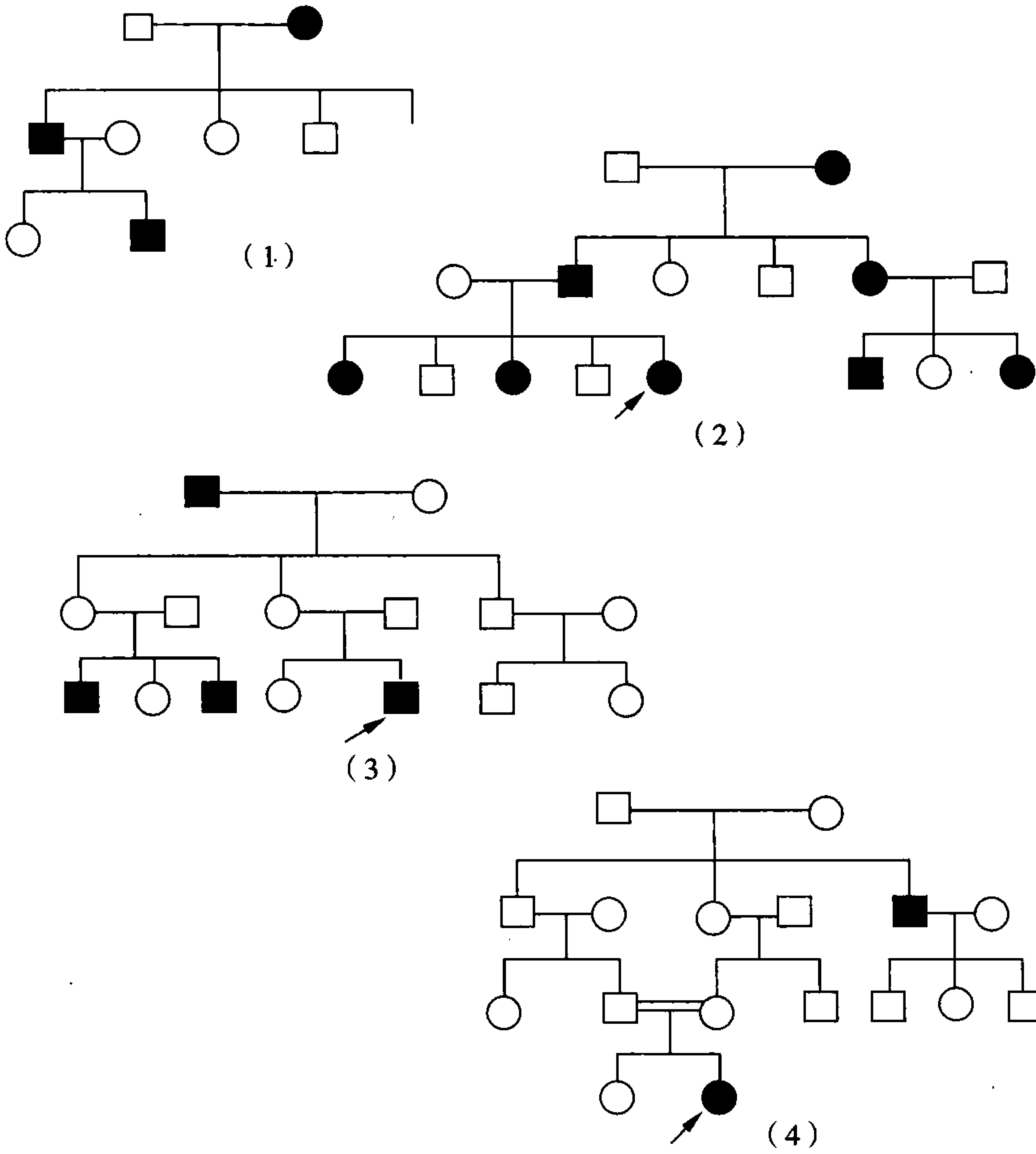
2. 解释区别下列几组名词:性状与相对性状、显性性状与隐性性状、基因与等位基因、显性基因与隐性基因、基因型与表现型、纯合体与杂合体、连锁、互换和连锁群。

3. ABO 血型基因位于第九号染色体长臂上,MN 血型基因位于第四号染色体长臂上(呈共显性遗传)。一个家庭中父亲血型为 AB 型 M 型,母亲血型为 O 型 MN 型,他们所生子女可能是什么血型?

4. 一对夫妇表型正常,他们的双亲也都正常,但双方都有一个白化病的弟弟,他们婚后所生孩子患白化病的可能性是多少?

5. 并指属于常染色体显性遗传,先天性聋哑为常染色体隐性遗传,已知父亲为并指患者,母亲聋哑,婚后育有一个先天聋哑患儿,试问他们再生小孩的发病率如何?

6. 请分析下列系谱的遗传方式,写出先证者及其父母的基因型。



（尚喜雨）

第六章

多基因遗传与多基因遗传病

我们可以根据孟德尔遗传规律来研究单基因遗传性状或者遗传病（见第五章）。在人类还有一些性状或者疾病，比如身高，高血压病、冠心病、糖尿病、精神分裂症，智力缺陷以及先天畸形（唇裂、腭裂、脊柱裂、无脑儿）等，有遗传基础，表现为一定的家族聚集性，但是不能用经典孟德尔遗传规律来解释他们的发病规律。研究表明他们由两对或两对以上的等位基因（或者说由两个或者两个以上的基因座）所决定。同时这些性状或者疾病还受到环境因素的影响。因此称这类性状或疾病为多基因性状（疾病），也称为多因子性状（疾病）或者复杂性状（疾病）。

第一节　多基因遗传的概念和特点

一、数量性状与质量性状

如果一个性状表现为非此即彼（或者非有即无），如豌豆的圆与皱和疾病的有与无，就称这个性状为质量性状（qualitative trait）。这样的一些性状由一对基因控制，为单基因遗传。在完全显性的情况下，这性状在群体的变异为两种类型，AA 和 Aa 为一种类型，另一类型为 aa。在不完全显性的情况下，这性状在群体内的变异为 3 种类型，基因型分别为 AA、Aa 和 aa。不管是完全显性还是不完全显性，在群体内这种性状的变异类型的比例取决于 A 基因和 a 基因的频率（请参阅第八章）。变异在群体内的分布是不连续的，只有两种（或者 3 种，取决于是否完全显性）类型。

在群体内有一些性状不是非此即彼，要用一个数值来描述这种性状，比如人的身高。有些疾病也是如此，比如高血压病，可以用血压的数值来描述它。这些数值在群体内的分布是连续的，为正态分布（或

者近似正态分布），即在平均值周围的个体最多，两个极端值处的个体逐渐减少。这些在群体内成连续分布的性状称为数量性状（quantitative trait），或者称为复杂性状（complex trait）。这些性状受多基因控制，称为多基因遗传（polygenic inheritance）或者数量性状遗传（quantitative inheritance）。

二、多基因假说

大约在 1760 年，Kölreuter 报道了用烟草进行杂交实验研究植株的高度的结果，发现 F_1 代植株的高度处于两个亲代之间，而 F_2 代则表现为连续分布。这和 100 多年后孟德尔用豌豆所做的实验结果大相径庭（图 6－1）。一些科学家试图在二者之间建立联系。1910～1913 年瑞典 Nilsson－Ehle 和美国 East 提出了多基因假说（polygene hypothesis），并以实验加以证实。其要点为：①数量性状由两对或者两对以上的基因决定；②各基因之间没有显隐性之分，是共显性基因；③单个基因对表型的影响是微小的，称其为微效基因（minor gene），但是多个基因的作用可以累加起来，形成明显的表型效应，称为累加效应（additive effect），故微效基因也称为加性基因（additive gene）；④表型除受多对微效基因的影响外，也受环境因素的影响。

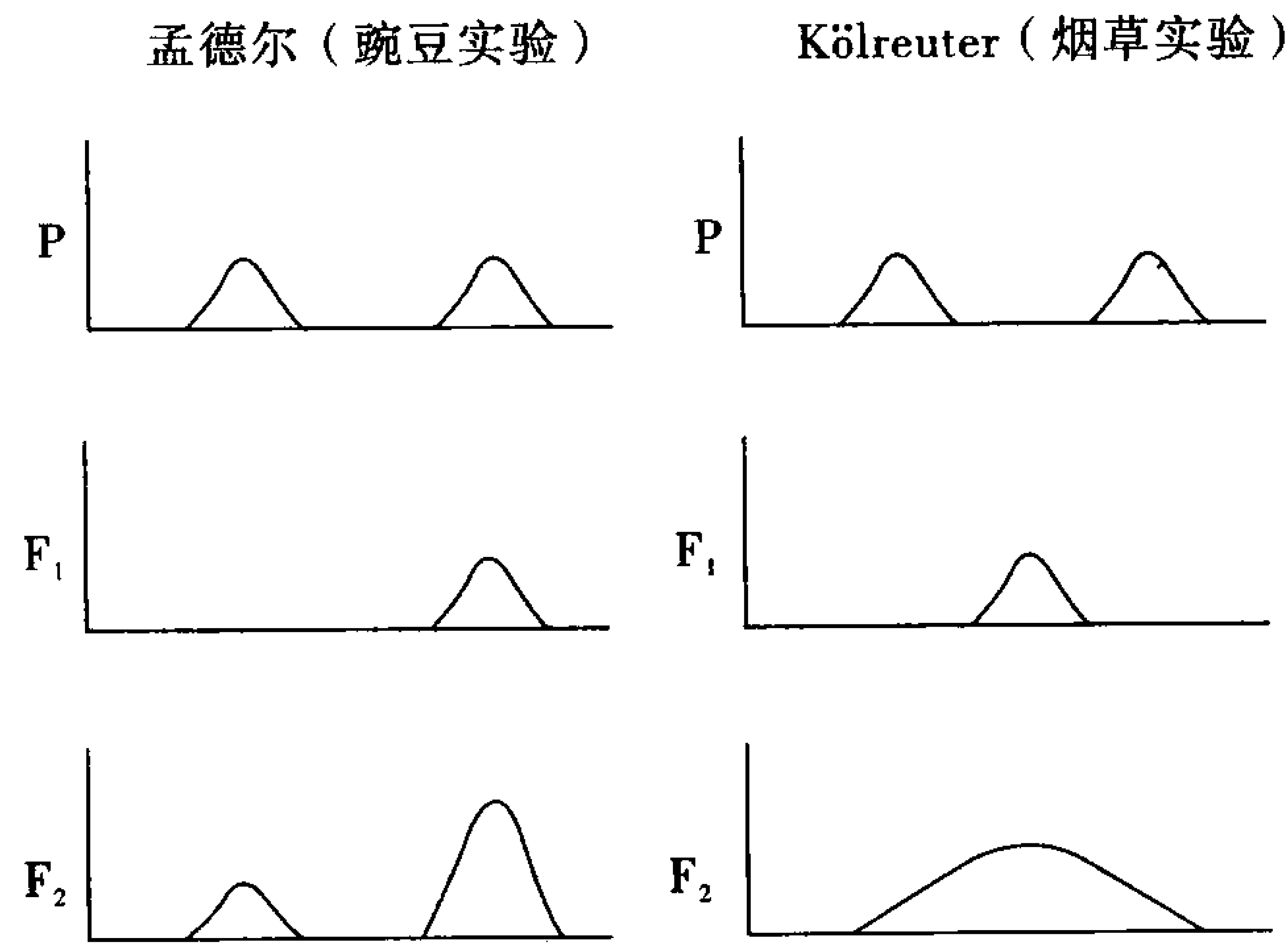


图 6－1　孟德尔实验结果曲线和 Kölreuter 实验结果曲线比较

多基因遗传时，每对基因的性状效应是微小的，故称微效基因（minor gene），但不同微效基因又称为累加基因（additive gene）。多基因遗传性状除受微效累加基因作用外，还受环境因素的影响，因而是两因素结合形成的一种性状，因此，这种遗传方式又称多因子遗传（multifactorial inheritance）。

三、多基因遗传的特点

多基因遗传具有三个特点：①两个极端变异（纯种）个体杂交后，子 1 代大部分为中间型，具有一定变异范围，是环境影响；②两个中间型子 1 代杂交后，子 2 代大部分为中间

型,但其变异范围要比子1代广泛,也可出现极端的个体,这除环境因素外,基因的分离组合也有作用;③在随机杂交的群体中,变异范围很广,然而大多数个体接近中间型,极端个体很少,环境与遗传因素都起作用。

人的身高、智力、血压和肤色等都属于数量性状。现以人的身高为例,来说明数量性状的遗传。假定身高受控于三对非连锁的等位基因,A 和 A'，B 和 B'，C 和 C'。和 A'、B'和 C'相比,A、B 和 C 基因可以使人增高,称其为高基因。那么不带这些基因的人是最矮的,其基因型为 A'A'B'B'C'C',假定其身高为 135 cm 左右(由于环境因素的影响其身高可以偏离 135 cm,下同)。而每一个高基因可以使身高增加 10 cm,那么基因型为 AABBCC 的个体其身高为 195 cm。而 AABBCC 的个体和 A'A'B'B'C'C'的个体产生的后代(F_1 代)基因型为 AA' BB'CC',其身高为 165(135+30)cm。F_1 代可以产生 $2^3=8$ 种配子(表 6-1),因此 F_2 代有 36 种基因型,分别带有 0,1,2,3,4,5 和 6 个高基因,身高分别为 135 cm、145 cm、155 cm、165 cm、175 cm、185 cm、195 cm,比例为 1:6:15:20:15:6:1。为二项式 $(a+b)^6$ 展开式各项的系数。可以看出 F_2 代平均身高为 165 cm,而在平均身高处的个体占的比例最高。

决定身高的基因不止三对。设有 n 对控制身高的基因,其 F_2 代的基因型的分布是 $(a+b)^{2n}$ 的展开式。当 n 为无限大时,这是一个正态分布。实际上,当 n 足够大时,基因型频率的分布接近正态分布,就可以用正态分布的规律来研究它。

身高的影响因素更为复杂。比如各个基因的作用不完全相等,有所谓的主基因(在数量性状形成过程中起主要作用),一些环境因素如营养状况、体育锻炼等对身高的影响也非常大。群体调查发现身高的分布为(或者接近)正态分布,可以用研究正态分布的方法来研究身高在群体内的分布。其他数量性状也基本如此。

身材高大的父母,他们的孩子身材也高大,但是要比其父母矮;身材矮小的父母的孩子也矮,但是要比父母高些。即孩子的身高比他们的父母更接近群体的平均身高。这种现象称为平均值的回归。就是说在数量性状遗传过程中,子代的变异将向平均值靠拢,这就是回归现象。这是 1920 年英国科学家 Galton 对 204 对双亲和他们的 928 对子女的身高调查后发现的。

可以用两个参数来描述一个正态分布,均数 μ 和标准差 σ,用概率密度函数:

$$f(x)=\left(\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\right)\exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad \text{(公式 6.1)}$$

来计算数值为 x 的个体出现的频率(图 6-2,横坐标为 x,纵坐标为数值为 x 的个体出现的频率)。也可以用积分公式计算曲线下的面积,其数值表示某范围内的个体所占的比例。此数值可以通过查表得到。比如,在 $\mu\pm\sigma$ 范围内曲线下的面积占曲线内总面积的 68%,表示在数值在 $\mu-\sigma$ 到 $\mu+\sigma$ 范围内的个体占 68%。以外的面积的占 32%,每边占 16%,表示数值小于 $\mu-\sigma$ 和大于 $\mu+\sigma$ 的个体各占 16%。在 $\mu\pm2\sigma$ 以内面积占总面积的 95.4%,以外的面积占 4.6%,两边各占 2.3%;在 $\mu\pm3\sigma$ 时,标准差以内面积占总面积的 99.74%,以外面积占 0.26%,两边各占 0.13%。在 $\mu\pm1.96\sigma$ 范围内的面积占总面积的 95%,范围外占 5%,每边占 2.5%。在 $\mu\pm2.58\sigma$ 范围内的面积占总面积的 99%,此范围外占 1%,每边各占 0.5%。只要知道距离均数的距离(以标准差为单位),就可以知道曲线下的面积。

表 6－1　三对不连锁基因座的子 2 代各种基因型

子1代配子	子1代配子							
	ABC	A'BC	AB'C	ABC'	A'B'C	A'BC'	AB'C'	A'B'C'
ABC	AABBCC	A'ABBCC	AAB'BCC	AABBC'C	A'AB'BCC	A'ABBC'C	AAB'BC'C	A'AB'BC'C
A'BC	A'ABBCC	A'A'BBCC	A'AB'BCC	A'ABBC'C	A'A'B'BCC	A'A'BBC'C	A'AB'BC'C	A'A'B'BC'C
AB'C	AAB'BCC	A'AB'BCC	AAB'B'CC	AAB'BC'C	A'AB'B'CC	A'AB'BC'C	AAB'B'C'C	A'AB'B'C'C
ABC'	AABBC'C	A'ABBC'C	AAB'BC'C	AABBC'C'	A'AB'BC'C	A'ABBC'C'	AAB'BC'C'	A'AB'BC'C'
A'B'C	A'AB'BCC	A'A'B'BCC	A'AB'B'CC	A'AB'BC'C	A'A'B'B'CC	A'A'B'BC'C	A'AB'B'C'C	A'A'B'B'C'C
A'BC'	A'ABBC'C	A'A'BBC'C	A'AB'BC'C	A'ABBC'C'	A'A'B'BC'C	A'A'BBC'C'	A'AB'BC'C'	A'A'B'BC'C'
AB'C'	AAB'BC'C	A'AB'BC'C	AAB'B'C'C	AAB'BC'C'	A'AB'B'C'C	A'AB'BC'C'	AAB'B'C'C'	A'AB'B'C'C'
A'B'C'	A'AB'BC'C	A'A'B'BC'C	A'AB'B'C'C	A'AB'BC'C'	A'A'B'B'C'C	A'A'B'BC'C'	A'AB'B'C'C'	A'A'B'B'C'C'

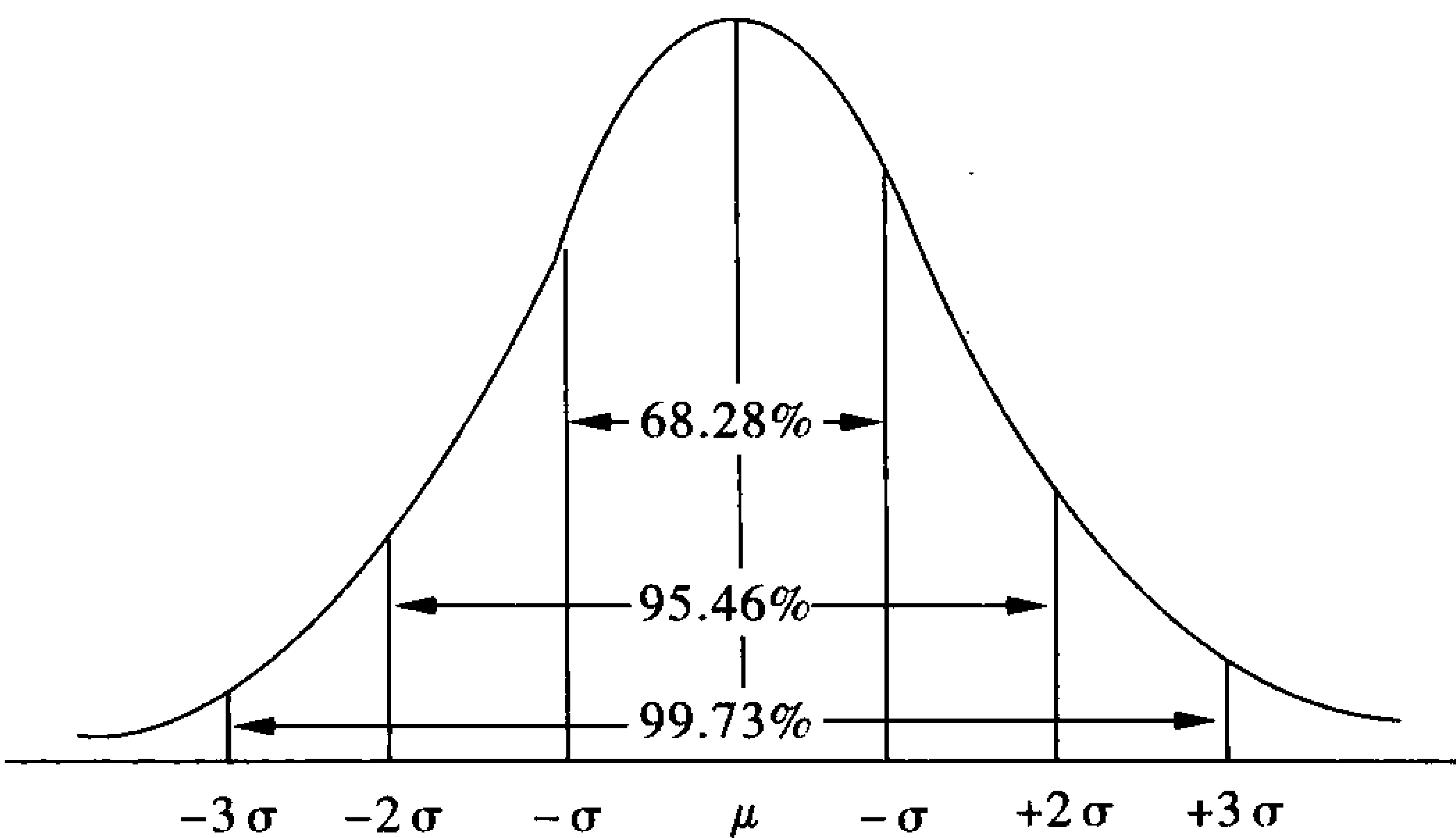


图6-2 正态曲线及曲线下面积分布规律

第二节 多基因遗传病

一些疾病(包括一些先天性畸形)的发病率在整个群体和患者的一级亲属之间有明显差别,呈现家族聚集现象。设立严格的对照实验,比如单卵双生子和双卵双生子之间的对照,可以排除这些疾病完全由环境因素造成,说明这些疾病有遗传基础。但是又不能用单基因遗传病的发病规律来解释这些疾病的遗传(见第五章)。这些疾病常受多基因遗传控制,故称为多基因病(polygenic disease),或者称为复杂遗传病(complex genetic disease)。

一、易患性、易感性与发病阈值

多基因病的发生是由基因(遗传基础)与环境因素共同决定的。遗传基础决定一个个体患病的风险,称为易感性(susceptibility)。而由遗传基础和环境因素共同作用,确定一个个体患病的可能性,称为易患性(liability)。易患性的变异与多基因遗传性状一样,在群体中呈正态分布,即群体中易患性在平均值及其附近的个体最多,易患性很高或很低的个体都很少(图6-3)。当一个体的易患性达到或者超过某一数值,这种个体就要患病,这一数值就称为阈值(threshold)。因此,易患性的变异在群体中的分布就被阈值分为两部分:大部分为正常个体,小部分为患者(图6-3)。

就一个个体来说,易患性难以测定,只能依其婚后所生子女病情况作出粗略估计。易患性在群体内成正态分布,因此,如果知道患病率,可以估计一个群体的易患性的平均值与阈值之间的距离(以标准差为单位)。患病率是指患者在群体内所占的比例,即正态分布曲线下超过阈值部分的面积占曲线下总面积之比。多基因病的易患性阈值是一定的,而各群体的易患性的平均值不一定相同,易患性平均值越高,超过阈值的个体就会越多,即患病率越高。反过来也可以说,患病率越高,说明这个群体的易患性的平均值越高(图6-4)。通过比较两个或更多群体的发病率,就可以了解不同群体的平均易患性的差异,

这对于研究、分离疾病发生的遗传及环境因素,预防疾病的发生具有重要意义。

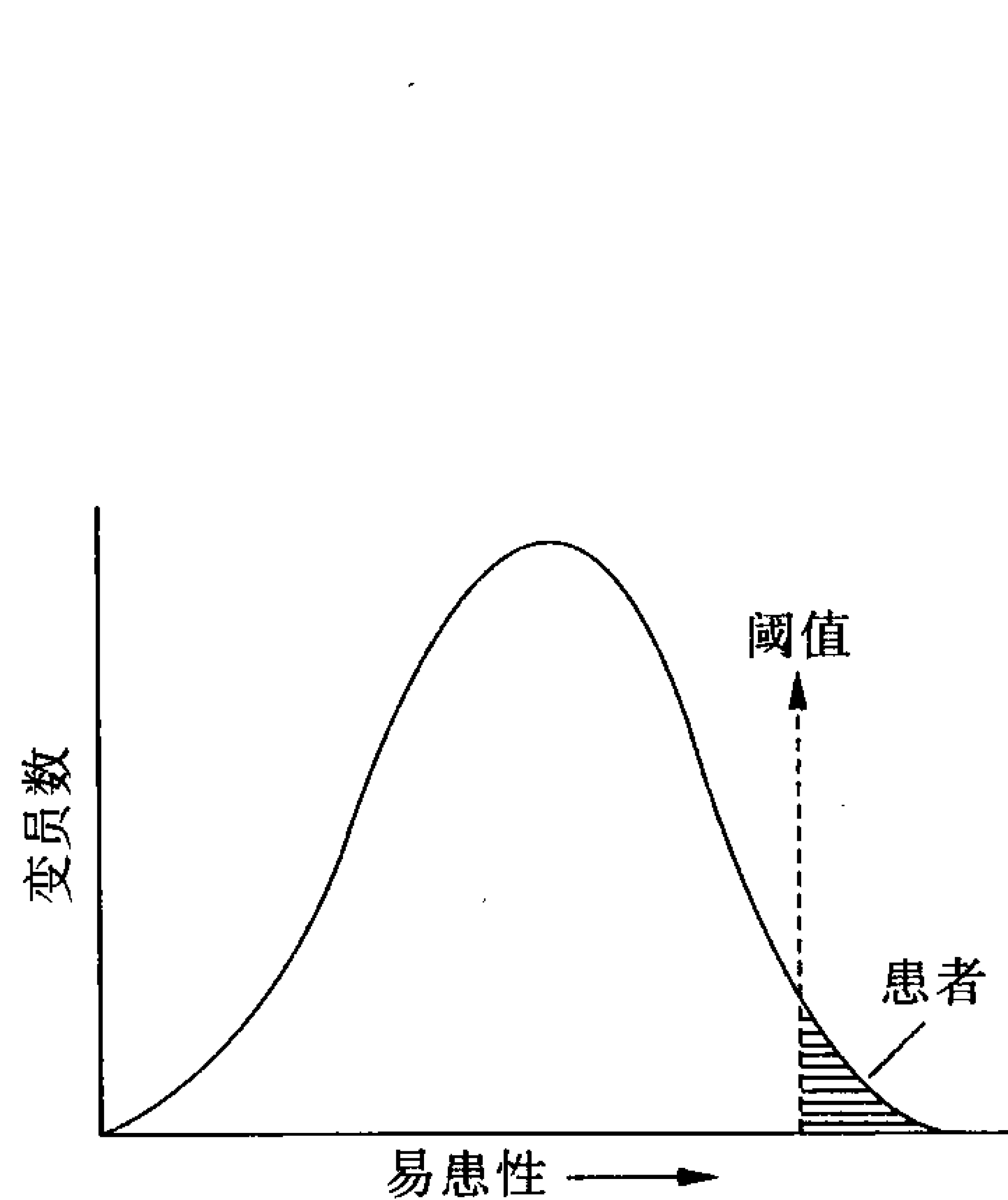


图 6－3　易患性在群体内的分布

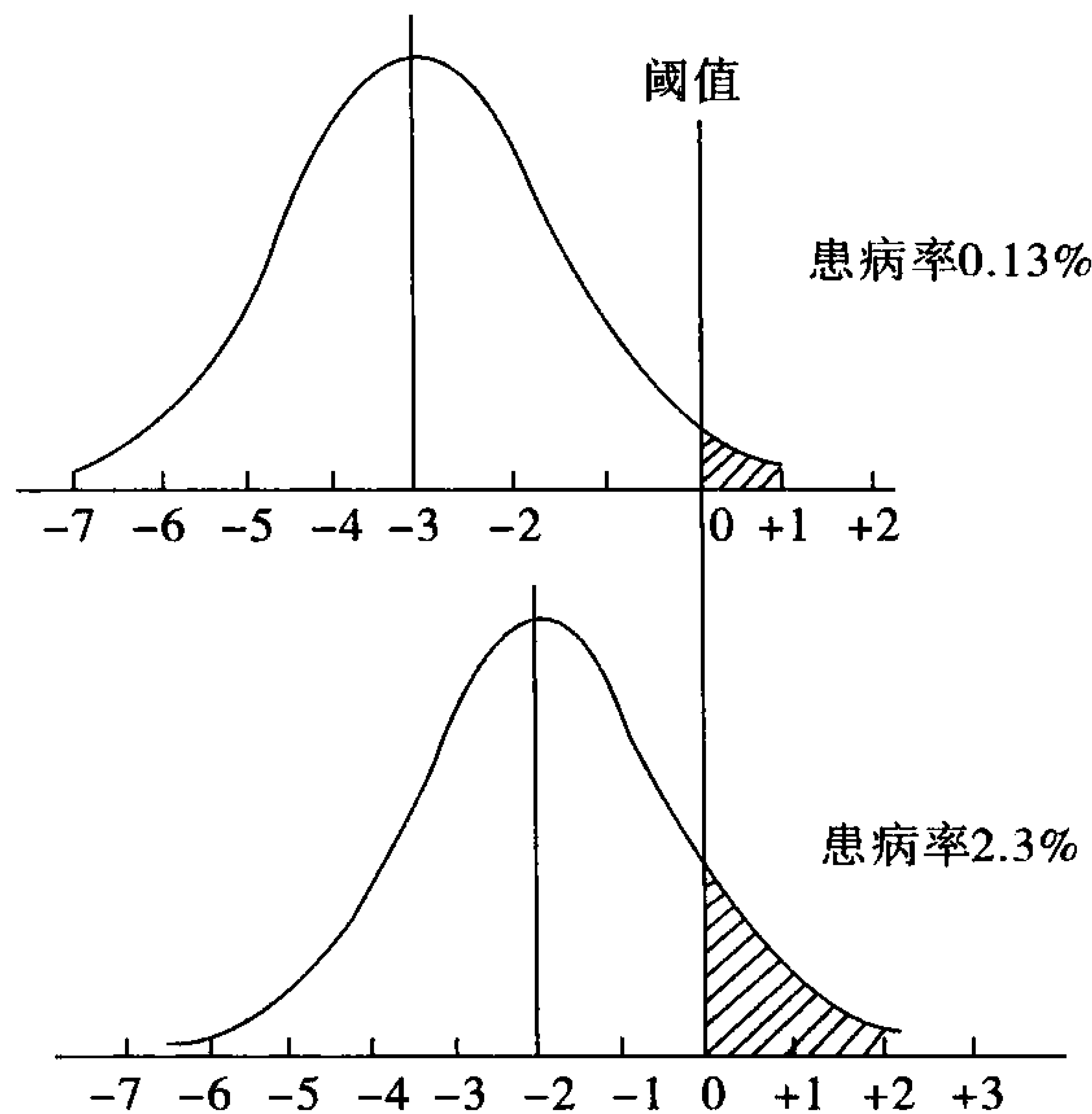


图 6－4　易患性平均值和阈值

二、遗传率

多基因遗传病是在遗传因素与环境因素两者共同作用下而发生的。遗传因素在发病过程中所起作用的大小用遗传率(heritability,又称为遗传力或遗传度)来度量,一般用百分率(%)来表示。一种遗传病如果完全由遗传基础决定,其遗传率就是 100%,当然这种情况很少见。在多基因病中,遗传率可高达 70%～80%,这表明其遗传基础在决定易患性变异和发病上起着重要作用,而环境因素的影响较小;有些多基因遗传病的遗传率为 30%～40%,说明这些疾病的发生环境因素起重要作用,遗传因素是次要的。

计算多基因遗传病的遗传率有很重要的意义,其计算方法有两种,分别用 Holgiger 公式和 Falconer 公式。

(一) Holgiger 公式

其原理为遗传率越高的疾病,单卵双生子(monozygotic twins, MZ)的患病一致率与双卵双生子(dizygotic twins, DZ)的患病一致率的差异越大。患病一致率为双生子中的一个患病的情况下另一个也患病的频率。单卵双生子的遗传基础完全相同,而双卵双生子的遗传基础不同(其差异和一般的同胞间的差异一样)。尽管存在有环境差异,但是这种环境差异在单卵双生子之间和双卵双生子之间应该是一样的,因此患病一致率在单卵双生子和双卵双生子的差异由遗传因素造成。具体公式为:

遗传率　$$h^2 = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{1 - C_{DZ}}$$　(公式 6.2)

其中 C_{MZ}为单卵双生子的发病一致率, C_{DZ}为双卵双生子的发病一致率。

下面举例说明这个公式的应用。

调查 15 例躁狂抑郁性精神病患者，其单卵双生子同胞中有 10 例发病，单卵双生子发病一致率 C_{MZ}为 67%；而在 40 例患者中，其双卵双生子同胞中有 2 对发病，双卵双生子的发病一致率 C_{DZ}为 5%。根据公式就可以计算躁狂抑郁性精神病的遗传率为：

$$h^2=\frac{C_{MZ}-C_{DZ}}{1-X_{DZ}}=\frac{67\%-5\%}{1-5\%}=65\%$$

说明躁狂抑郁性精神病的发病因素中，遗传因素所起的作用还是比较大的。

（二）Falconer 公式

Holgiger 公式调查的是双生子的发病一致率，很难有足够的病例供我们分析。Falconer 公式比较的是先证者亲属发病率和一般人群体发病率。先证者亲属的发病率越高（和一般群体相比），说明其遗传率越大。先证者的亲属发病率接近一般人群体发病率，说明遗传因素在发病过程中所起作用不大，遗传率小。Holgiger 遗传率公式为：

$$h^2=\frac{b}{r} \qquad \text{（公式 6.3）}$$

b 为亲属易患性对先证者易患性的回归系数，计算方法见后。r 为亲属指数，在一级亲属（父母，子女，兄弟）之间为 1/2；二级亲属（叔，伯，姑，舅，姨，祖父母，外祖父母）之间为 1/4。每增加一代亲属指数多乘 1/2。

如果一般人群的发病率已知，用下列公式计算 b：

$$b=\frac{X_g-X_r}{a_g} \qquad \text{（公式 6.4）}$$

X_g为一般群体易患性平均值与阈值之间的差（以标准差为单位，下同）。X_r 为先证者亲属易患性平均值与阈值之间的差。a_g为一般群体易患性平均值与患者易患性平均值的差。

如果一般群体发病率未知，可以设立对照组，调查对照组亲属的发病率，然后可以用下列公式计算 b：

$$b=\frac{p(X_x-X_r)}{a_c} \qquad \text{（公式 6.5）}$$

p 等于 $1-q$，q 为发病率，X_c为对照组亲属易患性平均值与阈值之间的差，a_c为对照易患性平均值与患者易患性平均值之差。

前面提到过易患性的值难以得到，但是易患性平均值与阈值之差可以查正态分布表得到（以标准差为单位）。为了更方便应用，根据正态分布制成了 Falconer 表（表 6－2），根据发病率 q 可以方便地查到 X 和 a 的值。

例：调查发现房间隔缺损在一般群体中的发病率为 1/1000（0.1%），在 100 各先证者的家系调查中发现，先证者一级亲属共有 669 人（双亲 200 人，同胞 279 人，子女 190 人），其中 22 人发病，发病率为 22/669＝3.3%。计算此病的遗传率。

一般群体的发病率为 0.1%，查表 5.1 在 q % 为 0.1 时，X 和 a（即 X_g和 a_g）分别为 3.090和 3.367，当 q % 为 3.3 时，X（即 X_r）为 1.838，根据公式 6.4 计算；

$$b=\frac{X_g-X_r}{a_g}=\frac{3.090-1.838}{3.367}=0.37$$

代入公式 6.3，

表 6-2　正态分布的 X 值和 a 值

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
0.01	3.719	3.960	0.34	2.706	3.012	0.67	2.473	2.798	1.00	2.326	2.665
0.02	3.540	3.790	0.35	2.697	3.003	0.68	2.468	2.793	1.01	2.323	2.662
0.03	3.432	3.678	0.36	2.687	2.994	0.69	2.462	2.789	1.02	2.319	2.658
0.04	3.353	3.613	0.37	2.678	2.986	0.70	2.457	2.748	1.03	2.315	2.655
0.05	3.291	3.554	0.38	2.669	2.978	0.71	2.452	2.779	1.04	2.312	2.652
0.06	3.0239	3.507	0.39	2.661	2.969	0.72	2.447	2.775	1.05	2.308	2.649
0.07	3.0195	3.464	0.40	2.652	2.962	0.73	2.442	2.770	1.06	2.304	2.645
0.08	3.0156	3.429	0.41	2.644	2.954	0.74	2.437	2.766	1.07	2.301	2.642
0.09	3.0121	3.397	0.42	2.636	2.947	0.75	2.432	2.761	1.08	2.297	2.639
0.10	3.090	3.367	0.43	2.628	2.936	0.76	2.428	2.757	1.09	2.294	2.636
0.11	3.062	3.341	0.44	2.620	2.932	0.77	2.423	2.753	1.10	2.290	2.633
0.12	3.036	3.317	0.45	2.612	2.925	0.78	2.418	2.748	1.11	2.287	2.630
0.13	3.012	3.294	0.46	3.605	2.918	0.79	2.414	2.744	1.12	2.283	2.627
0.14	2.989	3.273	0.47	2.597	2.911	0.80	2.409	2.740	1.13	2.280	2.624
0.15	2.968	3.253	0.48	2.590	2.905	0.81	2.404	2.736	1.14	2.277	2.621
0.16	2.948	3.234	0.49	2.583	2.898	0.82	2.400	2.732	1.15	2.273	2.618
0.17	2.929	3.217	0.50	2.576	2.892	0.83	2.395	2.728	1.16	2.270	2.615
0.18	2.911	3.201	0.51	2.569	2.886	0.84	2.391	2.724	1.17	2.267	2.612
0.19	2.894	3.185	0.52	2.562	2.880	0.85	2.387	2.720	1.18	2.264	2.609
0.20	2.878	3.170	0.53	2.556	2.873	0.86	2.382	2.716	1.19	2.260	2.606
0.21	2.863	3.156	0.54	2.549	2.868	0.87	2.378	2.712	1.20	2.257	2.603
0.22	2.848	3.142	0.55	2.543	2.862	0.88	2.374	2.708	1.21	2.254	2.600
0.23	2.834	3.129	0.56	2.536	2.856	0.89	2.370	2.704	1.22	2.251	2.597
0.24	2.820	3.117	0.57	2.530	2.850	0.90	2.366	2.701	1.23	2.248	2.594
0.25	2.807	3.104	0.58	2.524	2.845	0.91	2.361	2.697	1.24	2.244	2.591
0.26	2.794	3.093	0.59	2.518	2.839	0.92	2.357	2.693	1.25	2.241	2.589
0.27	2.782	3.081	0.60	2.512	2.834	0.93	2.353	2.690	1.26	2.238	2.586
0.28	2.770	3.070	0.61	2.506	2.892	0.94	2.436	2.686	1.27	2.235	2.583
0.29	2.759	3.060	0.62	2.501	2.823	0.95	2.346	2.683	1.28	2.232	2.580
0.30	2.748	3.050	0.63	2.495	2.818	0.96	2.342	2.679	1.29	2.229	2.578
0.31	2.737	3.040	0.64	2.489	2.813	0.97	2.338	2.676	1.30	2.226	2.575
0.32	2.727	3.030	0.65	2.484	2.808	0.98	2.334	2.672	1.31	2.223	2.572
0.33	2.716	3.021	0.66	2.478	2.803	0.99	2.330	2.669	1.32	2.220	2.570

续表 6-2

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
1.33	2.217	2.567	1.66	2.130	2.489	1.99	2.056	2.423	5.20	1.626	2.046
1.34	2.241	2.564	1.67	2.127	2.486	2.00	2.054	2.421	5.30	1.616	2.038
1.35	2.211	2.562	1.68	2.125	2.484	2.10	2.034	2.403	5.40	1.607	2.030
1.36	2.209	2.559	1.69	2.122	2.482	2.20	2.014	2.386	5.50	1.598	2.032
1.37	2.206	2.557	1.70	2.120	2.480	2.30	1.955	2.369	5.60	1.589	2.015
1.38	2.203	2.554	1.71	2.118	2.478	2.40	1.977	2.353	5.70	1.580	2.007
1.39	2.200	2.552	1.72	2.115	2.476	2.50	1.960	2.338	5.80	1.572	2.000
1.40	2.179	2.549	1.73	2.113	2.474	2.60	1.943	2.323	5.90	1.563	1.993
1.41	2.194	2.547	1.74	2.111	2.472	2.70	1.927	2.309	6.00	1.555	1.985
1.42	2.192	2.544	1.75	2.108	2.470	2.80	1.911	2.295	6.10	1.546	1.978
1.43	2.189	2.542	1.76	2.106	2.467	2.90	1.869	2.281	6.20	1.538	1.971
1.44	2.186	2.539	1.77	2.104	2.465	3.00	1.881	2.268	6.30	1.530	1.964
1.45	2.183	2.537	1.78	2.101	2.463	3.10	1.866	2.255	6.40	1.522	1.957
1.46	2.181	2.534	1.79	2.099	2.461	3.20	1.852	2.243	6.50	1.514	1.951
1.47	2.178	2.532	1.80	2.097	2.459	3.30	1.838	2.231	6.60	1.505	1.944
1.48	2.175	2.529	1.81	2.095	2.457	3.40	1.825	2.219	6.70	1.499	1.937
1.49	2.173	2.527	1.82	2.092	2.455	3.50	1.812	2.208	6.80	1.491	1.931
1.50	2.170	2.525	1.83	2.090	2.453	3.60	1.799	2.197	6.90	1.483	1.924
1.51	2.167	2.522	1.84	2.088	2.451	3.70	1.787	2.186	7.00	1.476	1.918
1.52	2.165	2.520	1.85	2.086	2.449	3.80	1.744	2.174	7.10	1.468	1.912
1.53	2.162	2.518	1.86	2.084	2.447	3.90	1.742	2.165	7.20	1.461	1.906
1.54	2.160	2.515	1.87	2.081	2.445	4.00	1.741	2.154	7.30	1.454	1.899
1.55	2.157	2.513	1.88	2.079	2.444	4.10	1.739	2.144	7.40	1.477	1.893
1.56	2.155	2.511	1.89	2.077	2.442	4.20	1.728	2.135	7.50	1.440	1.887
1.57	2.152	2.508	1.90	2.075	2.440	4.30	1.717	2.125	7.60	1.433	1.881
1.58	2.149	2.506	1.91	2.073	2.438	4.40	1.706	2.116	7.70	1.426	1.876
1.59	2.147	2.504	1.92	2.071	2.436	4.50	1.695	2.106	7.80	1.419	1.870
1.60	2.144	2.502	1.93	2.068	2.434	4.60	1.685	2.097	7.90	1.412	1.864
1.61	2.142	2.499	1.94	2.066	2.432	4.70	1.675	2.088	8.00	1.405	1.858
1.62	2.139	2.497	1.95	2.064	2.430	4.80	1.665	2.080	8.10	1.389	1.853
1.63	2.137	2.495	1.96	2.062	2.428	4.90	1.655	2.071	8.20	1.392	1.847
1.64	2.135	2.493	1.97	2.060	2.426	5.00	1.645	2.063	8.30	1.385	1.842
1.65	2.132	2.491	1.98	2.058	2.425	5.10	1.635	2.054	8.40	1.379	1.836

续表 6－2

$q\%$	X	a	$q\%$	X	a	$q\%$	X	a	$q\%$	X	a
8.50	1.372	1.831	12.4	1.155	1.651	16.3	0.982	1.511	20.2	0.834	1.394
8.60	1.366	1.825	12.5	1.150	1.647	16.4	0.978	1.508	20.3	0.831	1.391
8.70	1.359	1.820	12.6	1.146	1.643	16.5	0.974	1.504	20.4	0.827	1.389
8.80	1.353	1.815	12.7	1.141	1.639	16.6	0.970	1.501	20.5	0.824	1.386
8.90	1.347	1.10	12.8	1.136	1.635	16.7	0.966	1.498	20.6	0.802	1.383
9.00	1.341	1.804	12.9	1.131	1.631	16.8	0.962	1.495	20.7	0.817	1.381
9.10	1.335	1.799	13.0	1.126	1.627	16.9	0.958	1.492	20.8	0.813	1.378
9.20	1.329	1.794	13.1	1.122	1.623	17.0	0.954	1.489	20.9	0.810	1.375
9.30	1.323	1.789	13.2	1.117	1.620	17.1	0.950	1.486	21.0	0.806	1.372
9.40	1.317	1.784	13.3	1.112	1.616	17.2	0.946	1.482	22.0	0.772	1.346
9.50	1.311	1.779	13.4	1.108	1.612	17.3	0.942	1.479	23.0	0.739	1.320
9.60	1.305	1.774	13.5	1.103	1.608	17.4	0.938	1.476	24.0	0.706	1.295
9.70	1.299	1.769	13.6	1.098	1.605	17.5	0.935	1.473	25.0	0.674	1.271
9.80	1.293	1.765	13.7	1.094	1.601	17.6	0.931	1.470	26.0	0.643	1.248
9.90	1.287	1.760	13.8	1.089	1.597	17.7	0.927	1.467	27.0	0.613	1.225
10.0	1.282	1.755	13.9	1.085	1.593	17.8	0.923	1.464	28.0	0.583	1.202
10.1	1.276	1.750	14.0	1.080	1.590	17.9	0.919	1.461	29.0	0.553	1.180
10.2	1.270	1.746	14.1	1.079	1.586	18.0	0.915	1.458	30.0	0.524	1.159
10.3	1.265	1.741	14.2	1.071	1.583	18.1	0.912	1.455	31.0	0.496	1.138
10.4	1.259	1.736	14.3	1.067	1.579	18.2	0.908	1.452	32.0	0.468	1.118
10.5	1.254	1.732	14.4	1.063	1.570	18.3	0.904	1.449	33.0	0.440	1.097
10.6	1.248	1.727	14.5	1.058	1.572	18.4	0.900	1.446	34.0	0.412	1.078
10.7	1.243	1.723	14.6	1.054	1.568	18.5	0.896	1.443	35.0	0.385	1.058
10.8	1.237	1.718	14.7	1.049	1.565	18.6	0.893	1.440	36.0	0.358	1.039
10.9	1.232	1.714	14.8	1.045	1.561	18.7	0.889	1.437	37.0	0.332	1.020
11.0	1.221	1.709	14.9	1.041	1.558	18.8	0.885	1.434	38.0	0.305	1.002
11.1	1.216	1.705	15.0	1.036	1.554	18.9	0.882	1.431	39.0	0.279	0.984
11.2	1.211	1.701	15.1	1.032	1.551	19.0	0.878	1.428	40.0	0.253	0.966
11.3	1.200	1.696	15.2	1.028	1.548	19.1	0.847	1.425	41.0	0.228	0.948
11.4	1.195	1.692	15.3	1.024	1.544	19.2	0.871	1.422	42.0	2.202	0.931
11.5	1.190	1.686	15.4	1.019	1.541	19.3	0.867	1.420	43.0	0.176	0.913
11.6	1.185	1.684	15.5	1.015	1.537	19.4	0.863	1.417	44.0	0.151	0.896
11.7	1.180	1.679	15.6	1.011	1.534	19.5	0.860	1.414	45.0	0.126	0.880
11.8	1.175	1.675	15.7	1.007	1.531	19.6	0.856	1.411	46.0	0.100	0.863
11.9	1.170	1.671	15.8	1.003	1.527	19.7	0.852	1.408	47.0	0.075	0.846
12.0	1.165	1.667	15.9	0.999	1.524	19.8	0.849	1.405	48.0	0.050	0.830
12.1	1.160	1.663	16.0	0.994	1.521	19.9	0.845	1.403	49.0	0.025	0.814
12.2	1.155	1.659	16.1	0.990	1.517	20.0	0.842	1.400	50.0	0.000	0.798
12.3	1.150	1.655	16.2	0.986	1.514	20.1	0.838	1.397			

遗传率 $h^2 = \frac{b}{r} = \frac{0.37}{0.5} = 0.74 = 74\%$

说明房间隔缺损的遗传率为74%。

再举一例，有人调查肾结石的发病情况，在患者的一级亲属1437人中，有36人发病，q为0.2505，查表得X_r为1.959；在年龄和性别与患者相应的对照者1473名一级亲属中，有6人发病，发病率q为0.00407，p为0.99593，查表得X_c和a_c分别为2.646和2.96。代入公式6.5

$$b = \frac{p(X_c - X_r)}{a_c} = \frac{0.99\,593(2.646 - 1.959)}{2.96} = 0.231$$

将b代入公式6.3

$$h^2 = \frac{b}{r} = \frac{0.231}{0.5} = 0.462$$

即肾结石的遗传率为46.2%。

表6-3列出了一些常见多基因遗传病和先天性畸形的患病率和遗传度。

表6-3 某些常见多基因病的遗传率和发病率

病名	群体发病率(%)	患者一级亲属发病率(%)	男:女	遗传率(%)
唇裂±腭裂	0.17	4	1.6	76
腭裂	0.04	2	0.7	76
先天性髋关节脱位	0.1~0.2	4	0.2	70
先天性幽门狭窄	0.3	男性先证者2 女性先证者10	5.0	75
先天性畸形足	0.1	3	2.0	68
先天性巨结肠	0.02	男性先证者2 女性先证者8	4.0	80
脊柱裂	0.3	4	0.8	60
无脑儿	0.5	4	0.5	60
先天性心脏病(各型)	0.5	2.8	-	35
精神分裂症	0.1~0.5	4~8	1	80
糖尿病(青少年型)	0.2	2~5	1	75
原发性高血压	4~8	15~30	1	62
冠心病	2.5	7	1.5	65
支气管哮喘	4	20	0.8	80
胃溃疡	4	8	1	37
强直性脊柱炎	0.2	男性先证者7 女性先证者2	0.2	70

三、多基因遗传病的特点

和单基因遗传病相比，多基因遗传病有不同的特点，主要表现在以下几个方面。

（一）家庭聚集现象

多基因遗传病患者亲属的发病率明显高于群体发病率，低于单基因遗传病患者亲属的发病率。群体发病率一般在0.1%～1%，而患者一级亲属的发病率在1%～10%，而常染色体单基因遗传病患者同胞发病率为50%（显性遗传）或者25%（隐性遗传）。

（二）群体发病率存在种族差异

多基因遗传病的发病率在不同的种族之间存在差别，比如先天性畸形足在日本的发病率为1.4%，而在美国为5.5%。由于不同的种族（民族）有不同的遗传基础，发病率的种族差异进一步说明这些疾病有遗传基础。

（三）近亲结婚

对多基因遗传病来说，如果父母是近亲结婚，第二个患病孩子的风险较高。而在单基因隐性遗传病，不管是否近亲结婚，患第二个患病孩子的风险总是四分之一。

（四）其他

患者亲属的发病率和许多因素有关，比如患者亲属的级别、性别、疾病的严重程度、家庭中已患病人数等（见下一部分，多基因遗传病再发风险估计）。

四、多基因遗传病再发风险估计

当一个家庭中出现某种多基因遗传病患者时，家庭中其他成员患这种病的可能性称为多基因遗传病的再发风险。但是多基因遗传病涉及多种遗传因素和环境因素，发病机制复杂，很难像分析单基因遗传病那样，准确推算出发病风险。一般要根据以下因素进行综合判断。

（一）遗传率和群体发病率

如果知道了群体发病率和患者亲属发病率，我们可以计算遗传率。反过来，如果知道群体发病率和遗传率，就可以计算患者亲属的发病率。患者一级亲属发病率和遗传率、群体发病率的关系见图6-5，斜线代表遗传率。从图中可以看出患者一级亲属发病率和遗传率及群体发病率有关。在遗传率一样时，群体发病率越高，一级亲属的再发风险越大；群体发病率一样时，遗传率越高，一级亲属的再发风险越大。

在群体发病率（P）为0.1%～1%，遗传率为70%～80%时，患者一级亲属的发病率（f）可以用公式

$$f=\sqrt{P} \qquad \text{（公式 6.6）}$$

来计算。这个公式为Edward公式。这个公式只能在群体发病率为（0.1%～1%），遗传率为70%～80%时采用。如果群体发病率过高或过低，则上述Edward公式不适用。要了解一群体发病率、遗传率和患者一级亲属发病率的关系，则需要看图6-5。如原发性

高血压的群体发病率约为6%，遗传率为62%，患者一级亲属的发病风险从图6－5即可查出约为16%。例如，原发性高血压的群体发病率为6%，遗传率为62%，查图可知患者一级亲属发病率为16%。

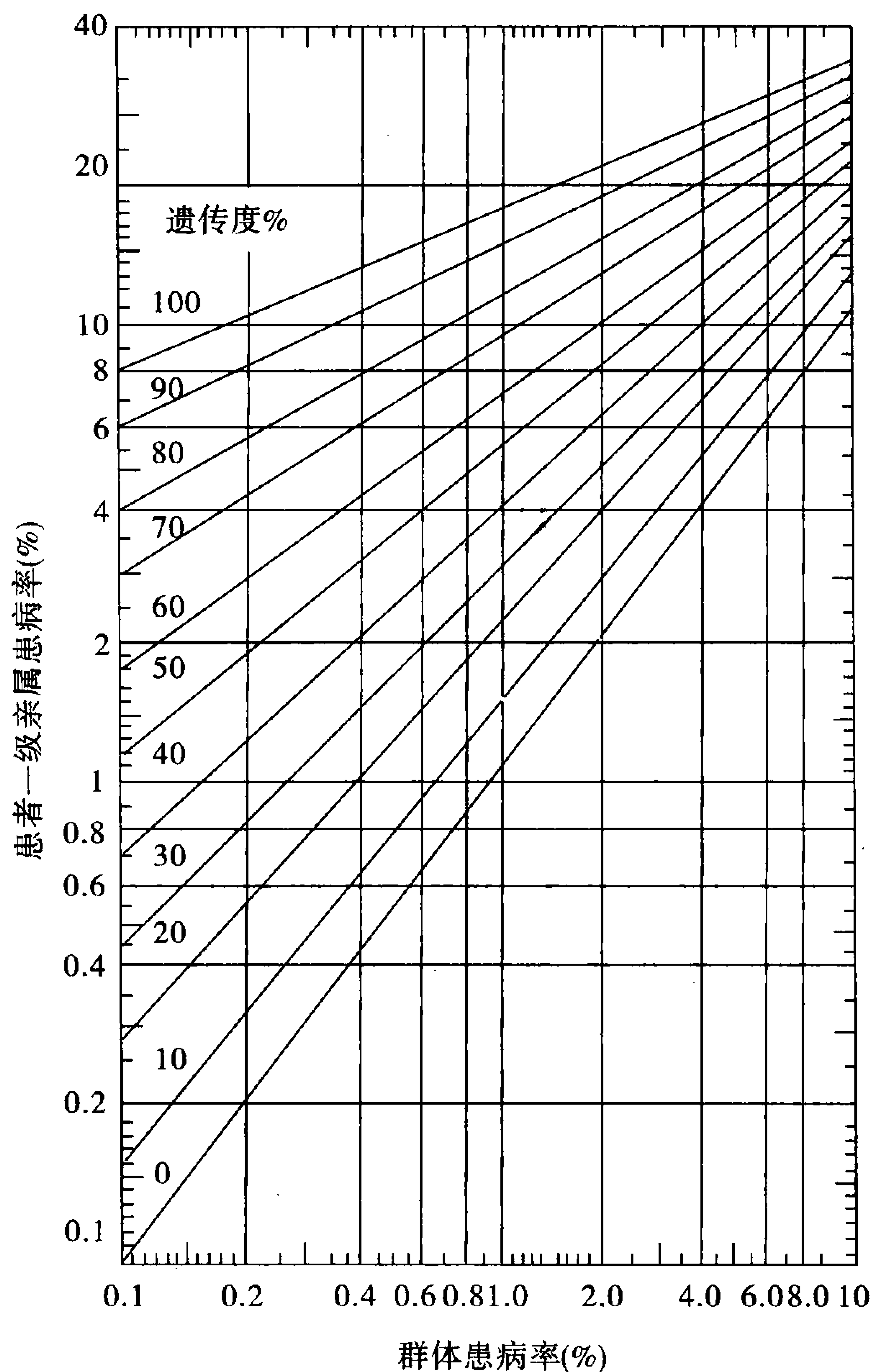


图6－5 患者一级亲属发病率与遗传率、群体发病率的关系

（二）家庭中的患病人数

如果一个家庭有多个患病，再发风险就显著增加。这和单基因隐性遗传不一样。例如，一对夫妇生了一个唇裂患儿，生下一个患儿是唇裂的风险为4%；如果第二个孩子也是患者，表明夫妇二人可能带有比原先估计的致病基因多，因此生第三个孩子也是唇裂的风险将增加2～3倍，近10%。表6－4为Smith研制的一个表格，通过双亲是否为患者及其同胞中已发生该病患者人数来估计再发风险。

表 6-4　多基因遗传病家庭不同患病人数时的再发风险(%)

双亲患病数		0			1			2		
群体发病率(%)	遗传率(%)	患者同胞数			患者同胞数			患者同胞数		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
1.0	100	1	7	14	11	24	34	63	65	67
	80	1	6	14	8	18	28	41	47	52
	50	1	4	8	4	9	15	15	21	26
0.1	100	0.1	4	11	5	16	26	62	63	64
	80	0.1	3	10	4	14	23	60	61	62
	50	0.1	1	3	1	3	9	7	11	15

(三) 和患者之间的亲缘系数(亲属级别)

亲缘关系的定义为两个个体带有相同基因的概率。单卵双生子的基因完全相同,故其亲缘系数为1,而父(母)子之间的亲缘系数为1/2。表6-5为不同的亲属关系之间的亲缘系数。患者的二级亲属的发病风险显著低于一级亲属,三级及更远的亲属的发病风险的下降速度就变慢了,逐渐接近群体发病率(表6-6)。这是多基因遗传病区别常染色体显性遗传病和隐性遗传病的特点之一。在常染色体显性遗传病,每过一代,发病风险将下降二分之一;在常染色体隐性遗传病,常常是患者的同胞才发病,对其他亲属的影响不大。

表 6-5　不同级别的亲属关系及亲缘系数

亲属关系	亲缘系数
单卵双生	1
一级亲属(异卵双生,双亲,同胞,子女)	1/2
二级亲属(祖父母,叔,伯,舅父,侄子女、孙子女)	1/4
三级亲属(表堂兄妹、曾祖父母、曾孙子女)	1/8

表 6-6　某些多基因遗传病患者不同级别亲属的发病风险比较

疾病	群体发病率	发病风险			
		一卵双生	一级亲属	二级亲属	三级亲属
唇裂±腭裂	0.001	×400	×40	×7	×3
足内翻	0.001	×300	×25	×5	×2
神经管缺损	0.002		×8		×2
先天性髋关节脱臼	0.002	×200	×25	×3	×2
先天性幽门狭窄	0.005	×80	×10	×5	×1.5

（四）病情严重程度

病情越严重，意味着带有更多的致病基因，其亲属平均也有更多的可能性带有多的致病基因，其再发风险也就越高。只有一侧唇裂的患者，其同胞的发病风险为2.46%；而一侧唇裂合并腭裂的患者，其同胞再发风险为4.21%；如果患者为双侧唇裂合并腭裂，其同胞的再发风险高达5.74%。

（五）性别差异

一些多基因遗传病的发病率有性别差异，说明在不同的性别有不同的阈值。阈值在发病率低的性别内高，这个性别的群体平均易患性也高。如果患病，说明其带有更多的致病基因，其子女患病风险大，特别是和他性别相反的子女，这就是 Carter 效应。例如，先天性幽门狭窄的群体发病率，男性为0.5%，女性为0.1%，男性是女性的5倍。男性患者的儿子发病率是5.5%，女儿发病率是2.4%。而女患者的儿子的发病率高达19.4%，女儿的发病率也达到7.3%。与此相反，在强直性脊椎炎，群体发病率女性是男性的5倍（男∶女为0.2），因此男患者的子女发病率（7%）远高于女患者的子女发病率（2%，表6－3）。

第三节　多基因遗传病的研究

多基因遗传病属于复杂遗传病，许多研究单基因遗传病的方法难以对多基因遗传病进行研究。由于它们受控于多对基因，因此找出这些基因，特别是易感主基因，是认识这类复杂遗传病的关键。

一条染色体上的两个基因座如果距离较近，它们之间就会表现出一定的连锁关系。利用这一原理，发明了多种查找多基因遗传病易感基因的方法，主要是连锁分析、群体关联分析和患病同胞对分析等。人类基因组计划的完成，给人类多基因遗传病的研究提供了方便，多个多基因遗传病的遗传学研究取得了一定的成果。尽管如此，有关多基因遗传病的研究方法仍然需要在许多方面进一步完善，比如人群和遗传标记的选择、数学模型的建立、统计方法的应用等方面。

一、遗传标记

遗传标记（genetic marker）是具有多态性的性状，它们在染色体上的位置是已知的。用遗传标记作为标尺，如果证明某一性状（疾病）和它连锁（或者相关），就提示控制这一性状（疾病）的有关基因在染色体上的位置离这遗传标记较近。传统的遗传标记主要检测抗原或蛋白多态性，包括红细胞血型系统、红细胞酶型、血清蛋白型和白细胞血型等。由于它们在染色体上的密度较低，不能很好的覆盖整个人类基因组，在基因定位上的作用能力较低，现在基本不再应用。现在常用的是 DNA 遗传标记，特别是第三代 DNA 遗传标记，单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）。前两代分别是第一代的限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）和第二代的微卫星 DNA，又称为短串联重复（short tandem repeats，STRs）。

二、连锁分析

位于同一染色体上的两个位点(比如一个疾病基因和一个遗传标记),在减数分裂过程中存在连锁和交换。交换的发生率和这两个位点的距离有关。用一定的密度覆盖整个基因组的遗传标记,同时有一定数量的疾病家系,就可以研究致病基因在染色体上的相对位置。根据人类基因组计划所完成的人类基因组数据,分析这个位置存在的基因,就可能找出这个疾病的致病基因。

三、关联分析

关联分析是分析患者和正常人的遗传标记,计算疾病是否和某种遗传标记的某个等位基因相关,这种相关可能有两种原因形成。一种原因是这个等位基因本身就是疾病的原因,比如核苷酸突变(进而造成蛋白质氨基酸的改变)产生的致病基因;另一种原因更常见,就是这个遗传标记和致病基因相距较近,它们之间存在连锁不平衡。如果某个遗传标记的某个等位基因之群体内的频率为 p,在患者中的频率也为 p,则称为连锁平衡,否则称为连锁不平衡。进行连锁不平衡分析要求两个基因座相距较近,通常要求遗传标记距离致病基因 1Mb 以内。进行关联分析常用的遗传标记为单核苷酸多态性(SNP)。单核苷酸多态性(SNP)是 DNA 上发生的碱基改变所产生的多态性,包括转换、颠换及少量碱基地插入/缺失。它在基因组中的分布很广,平均每 300~500 个碱基有一个 SNP。

【思考题】

1. 简述多基因遗传的特点。
2. 简述多基因病阈值、易患性平均值与群体发病率之间的关系。
3. 微效基因的累加效应对一个家庭中的多基因遗传病患者的症状有什么影响?
4. 如何估计多基因病发病风险?
5. 可以利用 Edward 公式估算患者一级亲属的多基因遗传病发病率。在什么情况下才可以应用此公式?
6. 名词解释:质量性状、数量性状、多基因遗传、微效基因、易患性、遗传率、发病阈值。
7. 列举一些多基因遗传病和一些多基因遗传性状。

(朱运良)

第七章

基因突变导致的异常疾病

蛋白质是生命活动的最终执行者，是生命现象复杂性和多变性的直接体现者，蛋白质的合成是由基因决定的。一旦基因发生突变，由它转录、翻译合成的蛋白质就会出现相应异常，当这种异常影响了生命活动，就会导致疾病。

根据基因突变对机体所产生的影响不同，通常把这类疾病分为两大类：分子病和先天性代谢缺陷病。分子病以及先天性代谢缺陷病，均是由于生物大分子——蛋白质的异常导致的疾病，因此对它们的研究，均属于生化遗传病的范畴。

人们对基因突变导致相关疾病的研究历史超过了100年，这个研究领域的创始人是英国医生 Archibald Garrod（1858～1936年），他在1909年发表了《先天性代谢差错》一书，标志着这个领域已经为人所重视。而真正取得突破的是对于血红蛋白病的研究成果。Neel 在研究一种呈常染色体隐性遗传的镰状细胞贫血的过程中，发现无症状的父母（杂合子）具有同子代相似的红细胞形态上的异常，只是其程度较轻。1949年学者 Pauling 等发现正常血红蛋白和镰形血红细胞贫血症患者的血红蛋白的电泳速率有差异，表明两种血红蛋白分子在结构上的差异。他们认为这可能是由于血红蛋白分子水平上缺陷所致，同时发表了《镰形红细胞贫血——一种分子病》，提出了分子病（molecular disease）这一概念。并由此引出近50年来对血红蛋白分子的精深研究，成为医学分子遗传学研究领域中最精彩的篇章。本章我们就来学习这类由基因突变而导致的疾病。

第一节　分子病

“分子病”这个概念最早是由学者 Pauling 在研究血红蛋白疾病的过程中提出的。随着现代医学研究的不断深入，许多非遗传性疾病也逐渐被列入到分子病之中。

目前认为分子病是指由于基因突变使蛋白质的分子结构或合成的量异常，直接引起机体功能障碍的一类疾病，包括血红蛋白病、血浆蛋白病、受体蛋白病、膜转运蛋白病、结构蛋白缺陷病和免疫球蛋白缺陷病等。

一、血红蛋白病

血红蛋白（hemoglobin，Hb）是红细胞中具有重要生理功能的蛋白质。它是血液中红细胞携带、运输氧气和二氧化碳的载体。一旦它出现异常，将直接导致人体相关疾病的发生。

早在1866年人们就发现了胎儿血红蛋白与成人的血红蛋白有所不同。1904年在一个黑人体内发现了镰形红细胞，随后紧接着美国报道了1例西印度群岛的青年男子患有严重的镰形红细胞贫血，引起了当时医学界的关注。在1917年的实验发现这类贫血患者的红细胞在体外可以发生镰变（sickling），进一步的实验表明缺氧是这种红细胞发生镰变的重要条件，当氧气充足时，病变的红细胞可以恢复原来的形状。1949年Pauling等发现了正常血红蛋白同镰形红细胞贫血症患者的血红蛋白电泳性质不同，认为这可能是由于血红蛋白分子水平上缺陷所致，7年后Ingram证实了这一观点。他鉴定出这两种血红蛋白的不同点在于其β链上第6位氨基酸，正常的为谷氨酸，而镰形红细胞的血红蛋白是缬氨酸，从而在分子遗传的水平上揭示了疾病的本质。此后不断被发现的各种异常的血红蛋白超过400种。据世界卫生组织（WHO）估计，目前全世界至少有1.5亿人携带有异常的血红蛋白或者其突变的基因，集中分布于非洲、地中海地区和东南亚人群中。血红蛋白病在我国的总发生率为0.24%～0.33%，整体而言在我国南方该病发病率较高，以云南、贵州、广东、广西和新疆等地最高，而α地中海贫血和β地中海贫血的发生率分别为2.64%和0.66%，它们多见于华南、西南和华东地区。

通常意义上的血红蛋白病（hemoglobinopathy）是由于血红蛋白分子合成异常而引起的疾病。这种合成的异常包括合成蛋白分子的组分和空间构象的异常以及合成蛋白分子速率的异常。血红蛋白病是最常见的遗传病之一，也是人类孟德尔式遗传病中研究得最深入、最透彻的一类疾病，它已成为研究人类遗传病分子机理的最好模型之一。

习惯上将血红蛋白病分为异常血红蛋白病和地中海贫血，前者表现为血红蛋白分子的珠蛋白肽链结构异常，分子结构决定其功能，必将引起血红蛋白功能上的改变，例如，发生在重要部位的氨基酸被替代，必然影响到血红蛋白的溶解度、稳定性等生物学特性；而后者的特征是珠蛋白肽链合成速率的降低，导致α链和非α链合成的不平衡，进而病人出现溶血性贫血。在分子水平上的研究表明，不管是异常血红蛋白病还是地中海贫血，其分子基础是共同的，都是由于珠蛋白基因的突变或缺陷所致。

（一）血红蛋白分子的结构及发育变化

血红蛋白分子是一种含有色素辅基的结合蛋白，其蛋白质部分称为珠蛋白（globin），珠蛋白是最早阐明的蛋白质结构之一，决定珠蛋白的基因也是最早被克隆的基因之一；辅基为血红素。血红蛋白由珠蛋白和血红素辅基组成，其中每一个珠蛋白含有4条多肽链，遵循一定的空间构型排列成一个球形分子。每条肽链结合一个血红素辅基，共同构成一个血红蛋白单体。人类的血红蛋白分子就是由4个血红蛋白单体聚合成的四聚体（图7-1）。

在四聚体中含有两对肽链，它们分别由不同的基因簇所编码。一对是 141 个氨基酸组成的 α 链（图 7－2），由 α 基因簇所编码。α 基因簇（图 7－3）位于人体第 16 号染色体的短臂 16pter－p13.2，在 α 基因簇中有两个表达的珠蛋白结构基因（α_1 和 α_2），还有在胚胎期表达的 ξ_2 基因，编码 ξ 链，以及 ψξ1、$\psi\alpha_1$、$\psi\alpha_2$ 和 θ 等四个假基因，这些基因是紧密连锁的；而另一对是 146 个氨基酸组成的 β 链，由 β 基因簇编码。β 基因簇（图 7－4）位于人体第 11 号染色体短臂 11p15.4－pter，其按发育前后的顺序依次为：胚胎期的 ε 珠蛋白基因、胎儿的 $^{G}\gamma$ 和 $^{A}\gamma$ 珠蛋白基因、假基因 ψβ、成人的 δ 和 β 珠蛋白基因。由于起源于共同的基因，因而几乎所有的珠蛋白基因都具有相似的结构（图 7－2）。它们的编码顺序中有 3 个外显子和 2 段间隔序列（内含子）。β 和 α 珠蛋白基因中的外显子长度是相似的，但内含子的长度不同。

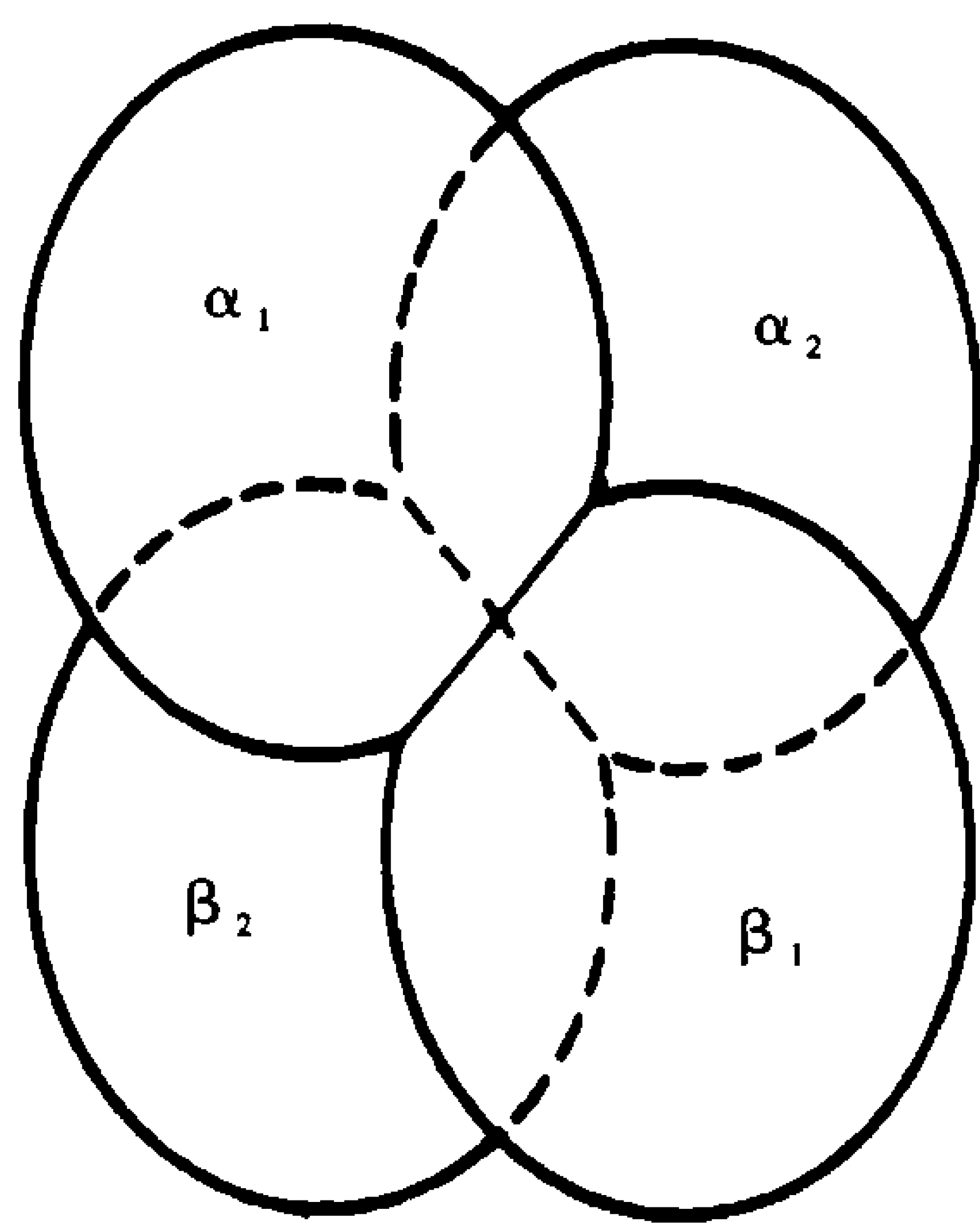


图 7－1 血红蛋白的结构

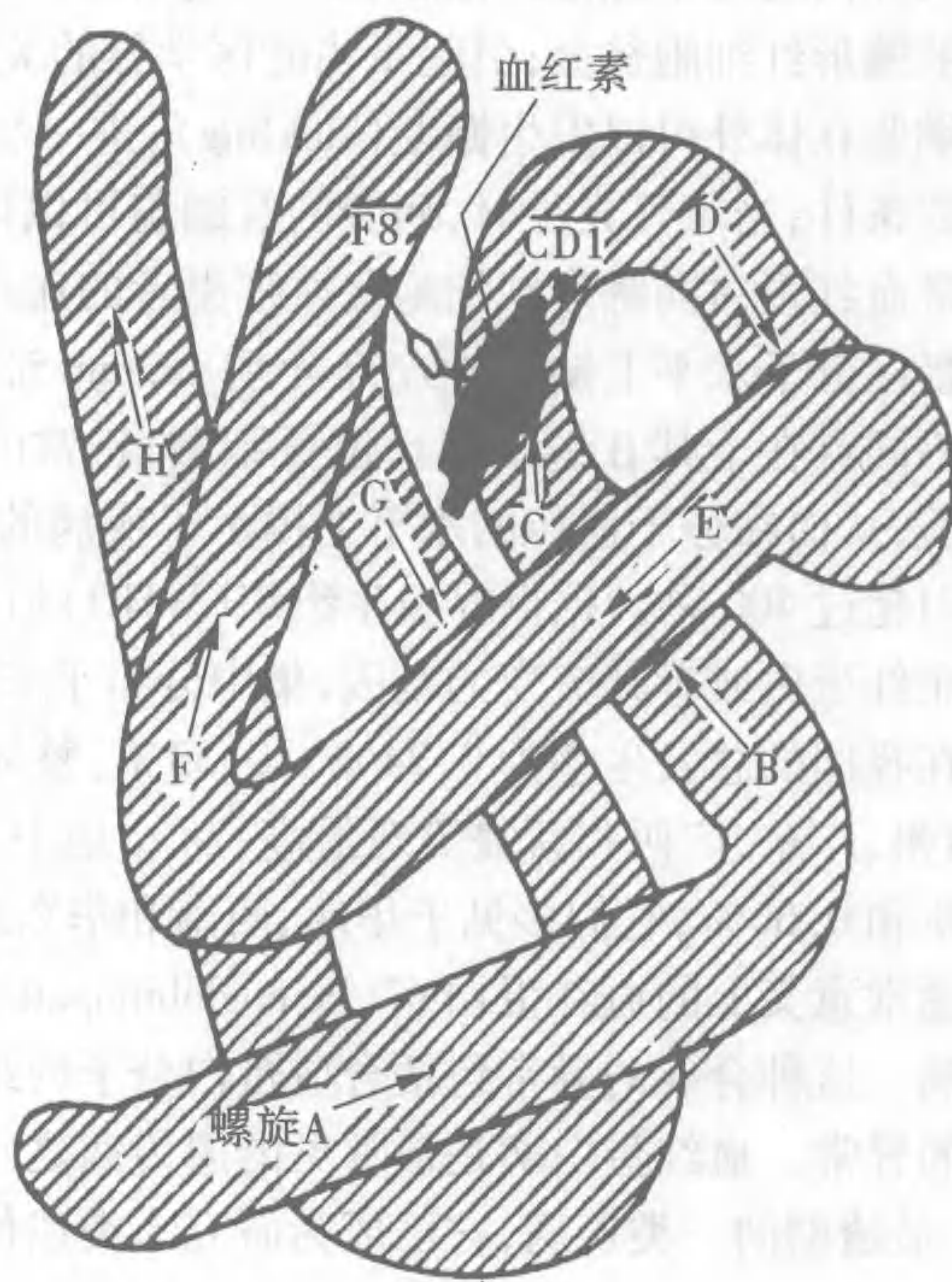


图 7－2 血红蛋白 α 链和 β 链具有相似的三维结构

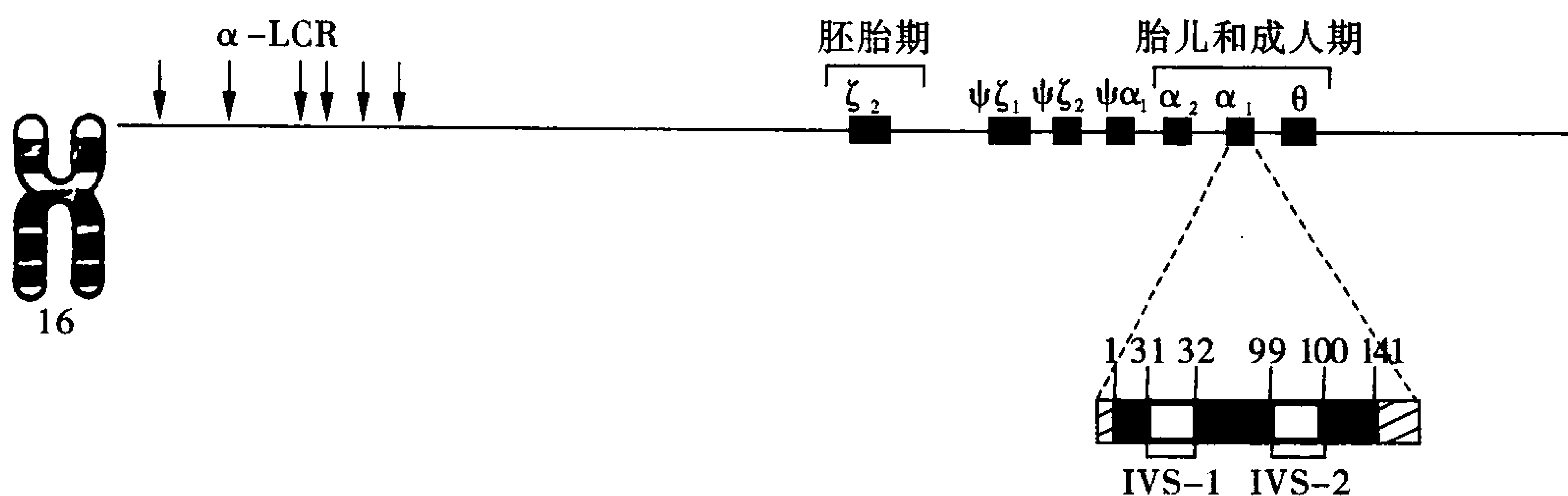


图 7－3 珠蛋白 α 基因簇

ψξ1、$\psi\alpha_1$、$\psi\alpha_2$、θ. 假基因 α－LCR. α 位点控制区

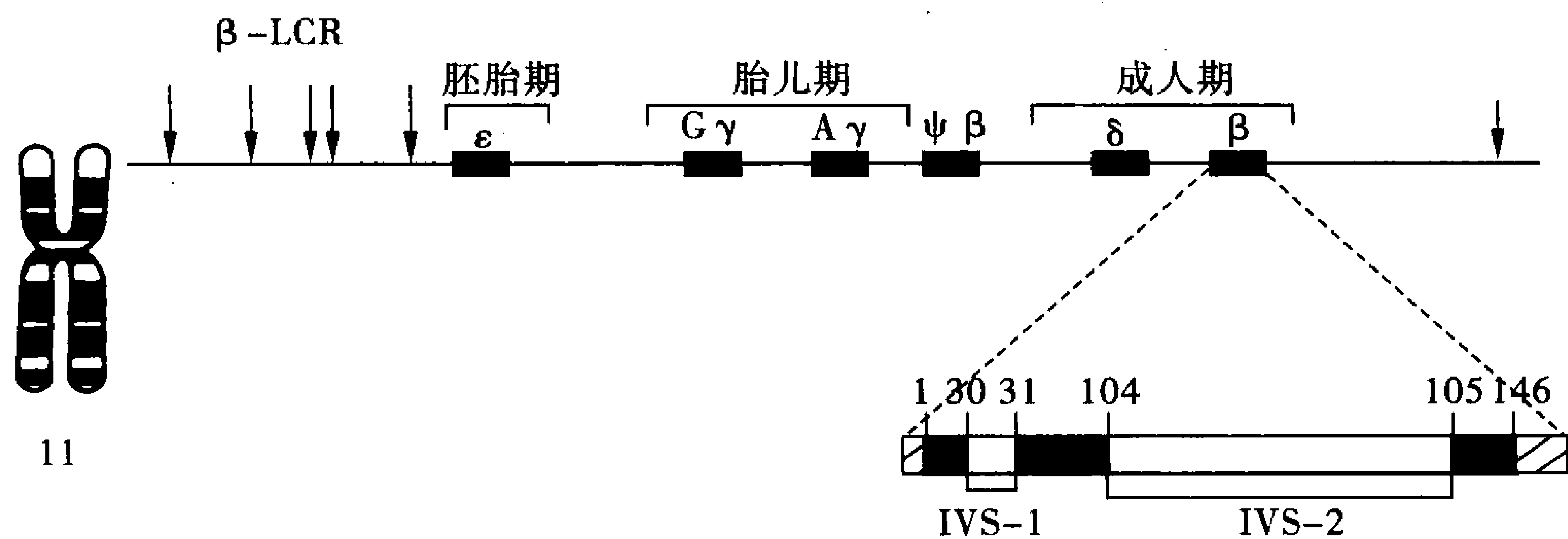


图 7-4　珠蛋白 β 基因簇

ψβ. 假基因　β-LCR. β 位点控制区

两对多肽链的不同组合，构成了常见的 6 种血红蛋白（表 7-1），在个体发育的不同阶段先后交替出现（图 7-5）。

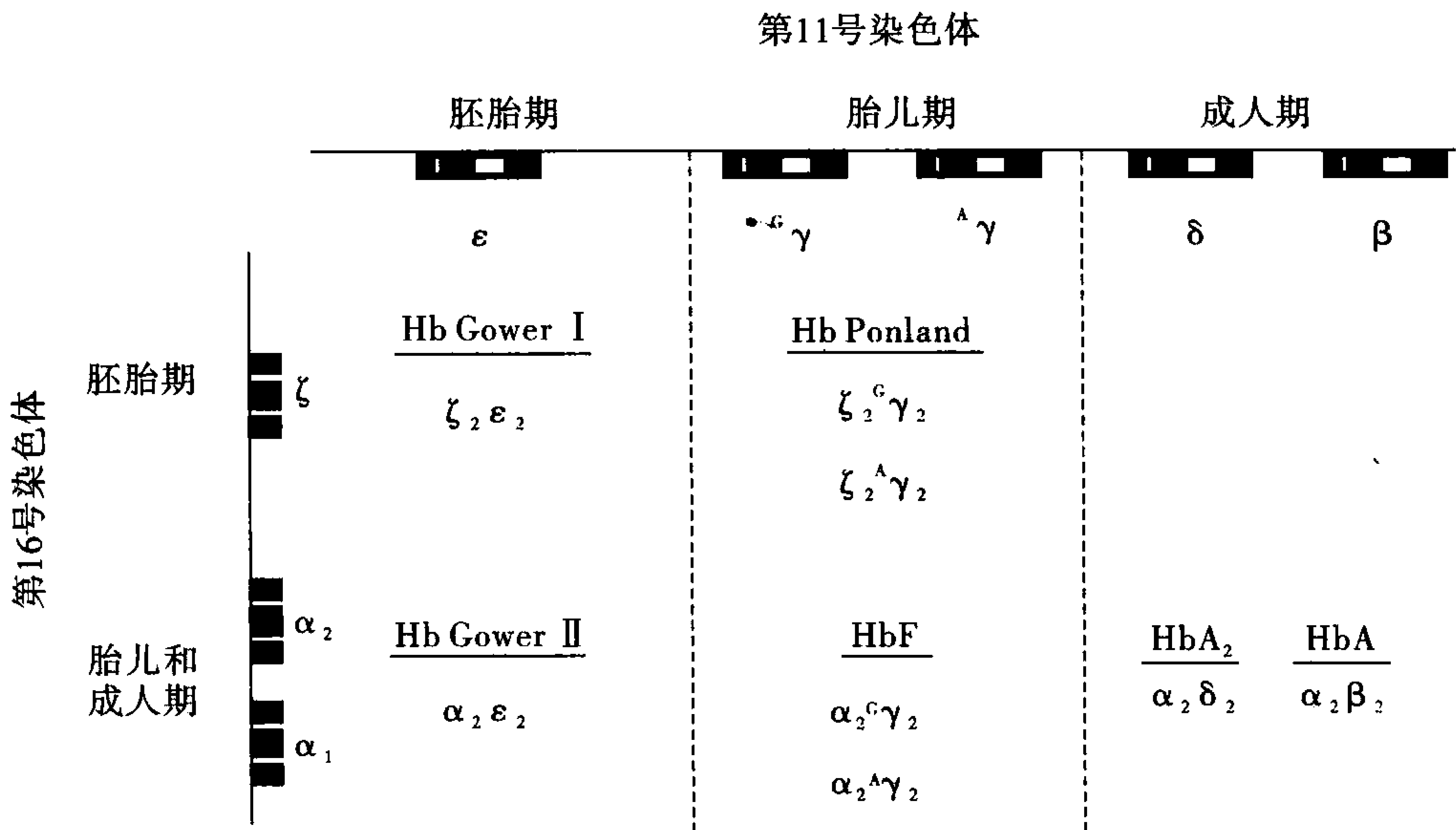


图 7-5　人体发育过程中的血红蛋白类型

表 7-1　正常人体血红蛋白

发育阶段	血红蛋白	分子组成
胚胎	Gower Ⅰ	$\xi_2\varepsilon_2$
	Gower Ⅱ	$\alpha_2\varepsilon_2$
	Portland	$\xi_2{}^A\gamma_2$、$\xi_2{}^G\gamma_2$
胎儿（8 周至出生）	F	$\alpha_2{}^A\gamma_2$、$\alpha_2{}^G\gamma_2$
成人	A（95%）	$\alpha_2\beta_2$
	A_2（3%）	$\alpha_2\delta_2$

珠蛋白基因的表达受到精确的调控,表现出典型的组织特异性和时间特异性,因而在人体发育的过程中,各种血红蛋白的合成表现出严格的消长规律:在胚胎发育早期,卵黄囊的原始红细胞发生系统中,大量合成的是 Hb Gower Ⅰ($\xi_2\varepsilon_2$)、Hb Gower Ⅱ($\alpha_2\varepsilon_2$)一直持续到第八周。Hb Portland($\xi_2{}_A\gamma_2$、$\xi_{2G}\gamma_2$)也是三种可以检测到的胚胎血红蛋白之一。胎儿期血红蛋白合成的场所由卵黄囊移到胎儿肝脾中,这段时间开始合成 α 链和 γ 链,α 链与 γ 链组合成 Hb F($\alpha_{2A}\gamma_2$、$\alpha_{2G}\gamma_2$)。胚胎发育到第八周后开始合成 β 链,此后 β 链的合成率迅速升高,而 γ 链的合成率开始降低,因此成人体内仅有微量的 Hb F。

对于成人来说,血红蛋白主要在骨髓红细胞的发育过程中合成,α 基因和 β 基因活化表达,进而主要合成了两种血红蛋白:Hb A($\alpha_2\beta_2$),占 95% 以上;Hb A_2($\alpha_2\delta_2$),占 3% 左右。出生后这类血红蛋白合成的更替,原因可能是 Hb A($\alpha_2\beta_2$)与携带氧的能力增加,是人体适应外界环境中相对高的氧分压的一种表现。

(二)血红蛋白病的分子基础

无论异常血红蛋白病,还是地中海贫血,血红蛋白病都是由于血红蛋白分子合成异常而引起的疾病。从 1949 年 Pauling 研究镰形红细胞贫血的过程中,发现第一种异常血红蛋白(Hb S),以来,已经由溶血性贫血、红细胞增多或青紫等患者体内,以及群体电泳筛选,发现异常血红蛋白 657 种,这些异常的血红蛋白多半有电荷的改变,因此才会在电泳时有不同的迁移速率。

多数异常的血红蛋白是稀有的,而且有近一半对人体并不致病,在正常人群中存在着变异体,这些血红蛋白的变异体只有在进行群体筛选时,才能够被发现。但是有些异常血红蛋白结构变化相对较大,引起功能上的改变,例如不能形成携带氧的高铁血红蛋白(Hb Boston),或是对氧的亲和力增高(Hb Chesapeake)或者降低(Hb Kansas),或是血红蛋白的溶解度降低,或是导致分子不稳定(Hb Zurich)等一系列功能上的改变,最终导致疾病的发生。我国在这个方向也做出了不小的贡献,发现 60 余种异常血红蛋白,其中 20 种是国际上第一次发现的新变异体。

异常血红蛋白产生的原因主要有如下四点。

(1)单个碱基置换　目前发现的异常血红蛋白中绝大多数是由于珠蛋白基因发生单个碱基转换或颠换(点突变),导致多肽链中的单个氨基酸残基被另一个氨基酸残基所取代,血红蛋白结构出现异常。其中多数为错义突变。如 Hb S 是由于 β 基因第 6 位密码子 GAG 变成 GTG,使得 β 链第 6 位谷氨酸被缬氨酸所取代,最终形成镰形细胞的血红蛋白。

单个碱基置换还会出现一些特殊的情况,如珠蛋白基因的终止密码(UAA、UAG 或者 UGA)发生碱基置换,则整个肽链将延长到下一个终止密码。如 Hb Costant Spring 就是由于 α 珠蛋白基因第 142 位终止密码 UAA 突变为 CAA(谷氨酰胺),其 α 链延长为 172 个氨基酸残基。也会出现点突变成为终止密码,肽链的合成提前终止等。

(2)移码突变　由于珠蛋白基因中发生 1~2 个碱基的丢失或嵌入,导致后面的碱基排列依次位移,重新组合成三联密码子,最终表现为珠蛋白肽链的结构或者合成速率的改变。例如 Hb Wagne 是由于 α 珠蛋白基因第 138 位的丝氨酸密码子 TCC(mRNA 为 UCC)丢失 1 个 C,导致其后的 3′端碱基向 5′端依次位移,重新组合及编码,结果第 142 位终止密码变为可读密码,致使肽链翻译至 147 位才终止。

(3)密码子的缺失和插入　目前已经发现有一些异常血红蛋白缺失或嵌入部分氨基

酸。同移码突变不同，除突变区增加或缺少部分氨基酸外，其他部分氨基酸序列完全正常。造成密码子的三个碱基同时缺失或插入的原因，主要是由于细胞减数分裂时，同源染色体发生错配或者不等交换而导致的。例如 Hb Lyon 是由于 β 链缺失第 17~18 位的氨基酸，但其前后氨基酸顺序正常。

（4）融合基因（fusion gene）　是指两种非同源基因的部分片段拼接而成的基因。融合突变的实质是两种不同基因局部片段的拼接，它们可编码融合蛋白。某些异常血红蛋白肽链是由融合基因编码的融合蛋白。例如，Hb Lepore 的 β 链变异为由 δ、β 融合基因编码，其中肽链的 N 端与 δ 链氨基酸顺序相同，C 端与 β 链的氨基酸顺序相同，构成 δβ 链。形成 δβ 链的原因在于减数分裂时在 δ 和 β 基因间发生错配和不等交换，形成了融合基因 δ－β，合成了融合链的异常血红蛋白。同时 β 和 δ 基因的融合意味着 β 基因的减缺，合成 β 链减少，临床上表现为 β 地中海贫血的症状。

（三）常见疾病

1. 镰形红细胞贫血症（sickle cell anemia）　本症是因 β 珠蛋白基因突变而引起的一种疾病，呈常染色体隐性遗传。在非洲和北美黑种人群中发病率较高。患者 β 珠蛋白编码基因的第 6 位密码子由 GAG 突变为 GTG（A→T），导致珠蛋白 β 链 N 端第 6 位氨基酸由谷氨酸变成了缬氨酸，形成异常的血红蛋白 Hb S。纯合子患者（$\alpha\alpha\beta^{s}\beta^{s}$）血红蛋白分子的表面电荷改变，出现一个疏水区域，导致溶解度下降。在氧分压较低的毛细血管中，溶解度低的 Hb S 结晶出来，形成凝胶化的棒状结构，使红细胞变成僵直呈镰刀状改变，即镰变（图 7－6）。镰变红细胞变形的能力降低，血黏度增加，易使毛细血管或者小动脉栓塞，造成散发性的组织局部缺氧，甚至导致坏死。根据阻塞的部位不同引起不同部位的异常反应，如腹痛、心肌梗死、脑血栓等。同时镰状细胞的僵直的特点，在其通过狭窄的毛细血管时，不易变形通过，被挤压后易破裂，导致溶血性贫血（图 7－7）。杂合子（$\alpha\alpha\beta^{A}\beta^{s}$）不表现临床症状，但在氧分压低时可引起红细胞镰变。近些年来镰状细胞贫血已成为世界范围内最严重的血红蛋白病。目前可以应用分子诊断技术对镰状细胞贫血进行基因诊断。

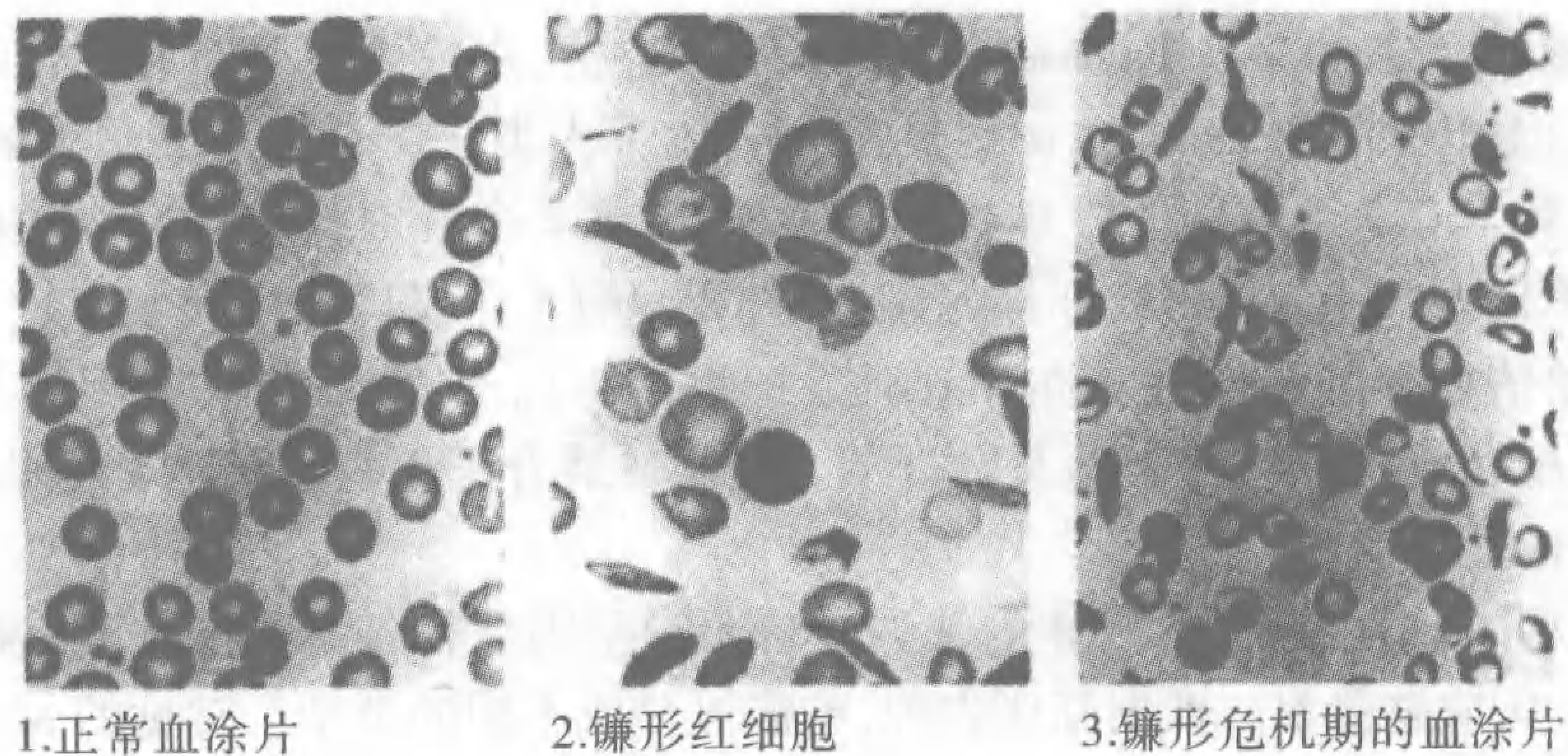


图 7－6　正常红细胞与镰形红细胞

2. Hb M 遗传性高铁血红蛋白血症　本病为常染色体显性遗传。正常血红蛋白（Hb A）中的铁原子与珠蛋白链上特定的组氨酸连接和作用，稳定二价铁离子（Fe^{2+}），以维持

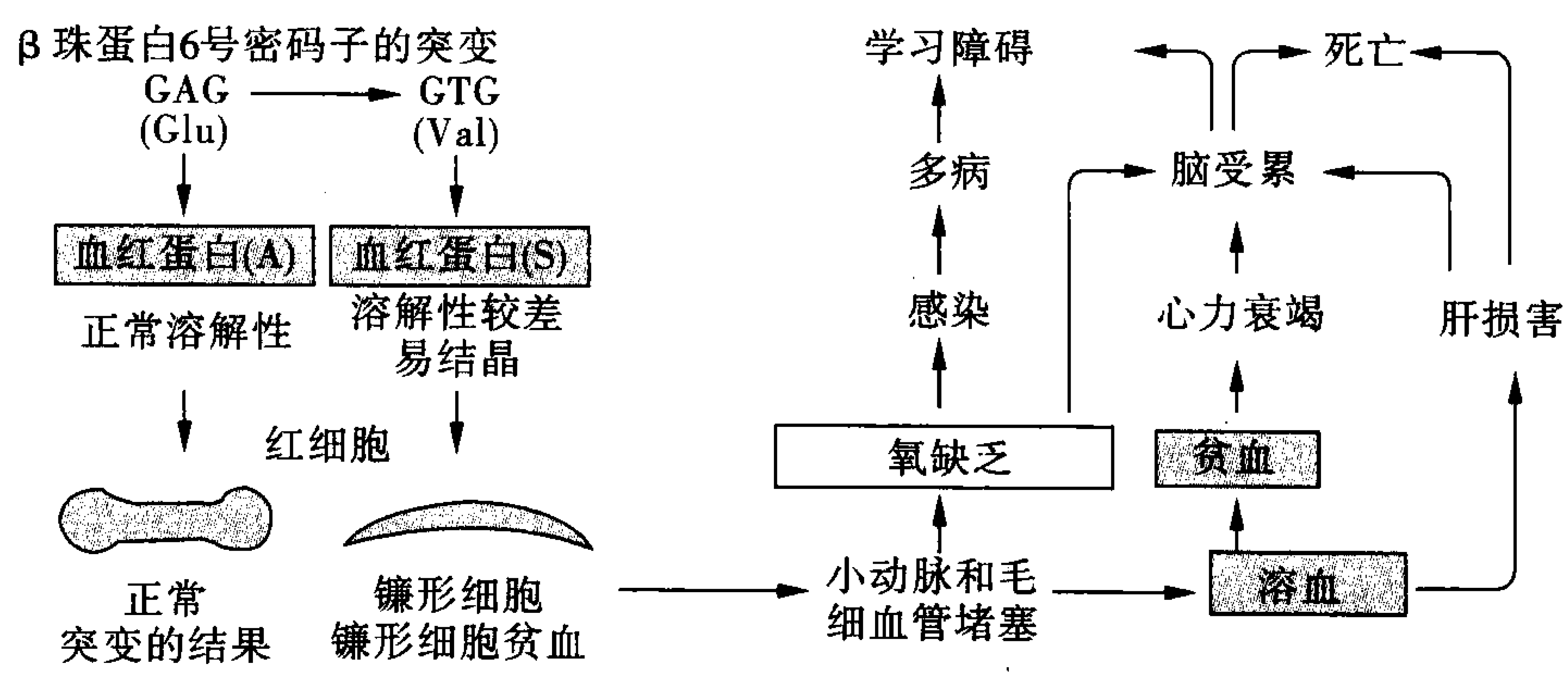


图7-7 镰形红细胞贫血

携带氧的能力。遗传性高铁血红蛋白血症患者是由于取代的氨基酸占据了与血红素 Fe 原子相连接和作用的位点，导致 Fe 原子处于三价铁离子(Fe^{3+})状态，影响了血红素同氧相结合的能力，出现组织缺氧。临床上 患者出现典型的紫绀症状，并且可出现继发性红细胞增多。目前已知的高铁血红蛋白较多，如 Hb M_{boston}等。

3. 地中海贫血 1925 年 Cooley 报道 1 例幼儿贫血患者，伴发有核红细胞的增多。这是最早发现的地中海贫血的病人，随后在意大利、希腊等地中海区域陆续出现了类似的病例，研究发现这类病人出现一种或几种珠蛋白多肽链完全不能合成或是合成不足而引起的溶血性贫血。因本病最早发现于地中海地区，当时被称为地中海贫血(thalassemia)。

按照合成障碍的珠蛋白多肽链类型不同，可以人为把地中海贫血分为多种不同的类型：如 α 珠蛋白链合成减少或缺失的称为 α 地中海贫血；如 β 链合成减少或缺失的称为 β 地中海贫血；如 γ 链合成减少或缺失的称为 γ 地中海贫血；如 δ 和 β 链合成减缺的称为 δβ 地中海贫血等。成人的珠蛋白主要是由两条 α 链和两条 β 链组成的，因此临床上最常见的是 α 地中海贫血和 β 地中海贫血。

(1) α 地中海贫血(α-thalassemia) 简称 α 地贫，本症主要分布在热带和亚热带地区。在我国也属于常见病，因此，α 地贫是一个危害人类公共健康的问题。在人体第 16 号染色体短臂上有 2 个连锁的 α 珠蛋白基因，如果这 2 个基因都发生突变或缺失而丧失功能，这类单倍型归于 α^0地贫(亦称 α $地_1$)；如果只有 1 个基因发生突变或缺失而丧失了功能，此类单倍型归于 α^+地贫(亦称 α $地_2$)(图 7-8)。各种 α 地贫基因型与正常血红蛋白基因型配合可构成各种 α 地贫杂合子。α 地贫杂合子也有一定的临床表现，故本症属于常染色体显性遗传。

不同类型的 α 地贫血患者，体内缺失 α 珠蛋白基因数目各不相同，一般说来，缺失的 α 基因越多，病情越严重。根据临床表现，本病可分成不同的类型。常见的 α 地贫有以下几种。

1) Hb Bart 胎儿水肿综合征 在胎儿期发病，本病为 α^0珠蛋白生成障碍性贫血。基因型为 α^0地贫基因纯合子(--/--)，胎儿的 4 个 α 基因全部丧失功能。由于不能合成珠蛋白的 α 链，相对过多的 γ 链聚合为 γ 四聚体(γ_4)，这类患者体内 80% 以上的血红蛋白为 γ_4($^A\gamma_4$、$^G\gamma_4$)。γ_4首先发现于 St Bartholomew 医院，故称为 Hb Bart(γ_4)。除了 γ_4，

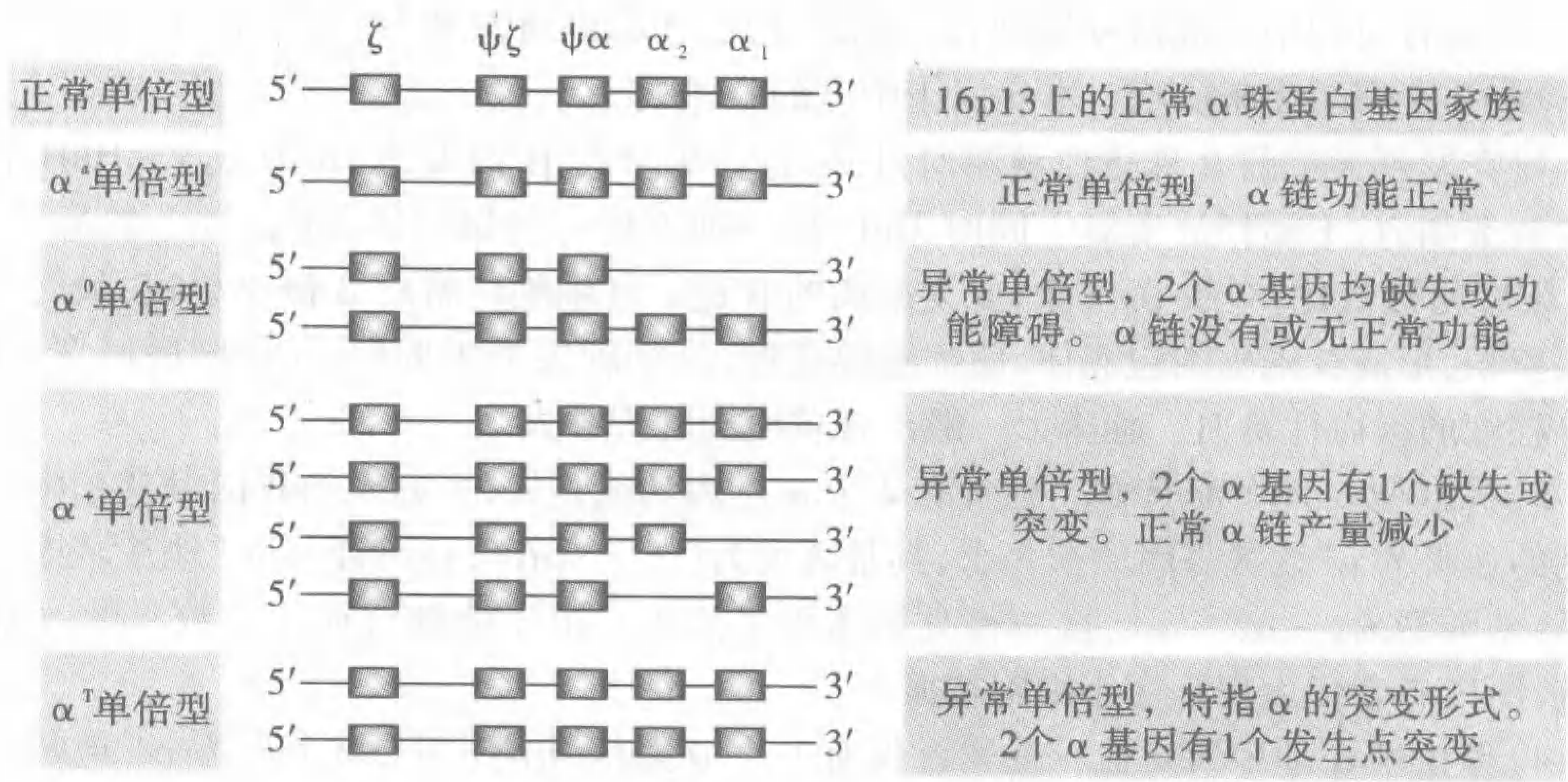


图 7－8　α 地中海贫血各种单倍型

后来发现患儿体内有 HbPortland($\xi_{2\ A}\gamma_2$、$\xi_{2G}\gamma_2$)等其他的异常血红蛋白。

这种胎儿出现全身性水肿，肝脾肿大，而四肢短小，腹部隆起(腹水)，称为 Hb Bart 胎儿水肿综合征(图 7－9)。HbBart(γ_4)对氧有很高的亲和力，在氧分压低的组织中，不易释放出氧，造成组织缺氧，胎儿水肿，多出现死胎或出生后死于严重的水肿。本病患儿是常染色体显性纯合子。假如胎儿父母为 α^0 地贫基因杂合子(－－/αα)，在妊娠中期孕妇有妊娠高血压和严重水肿，B 超检查见胎儿异常，常提示为本病。



图 7－9　HbBart 胎儿水肿综合征

2) HbH 病　患者有 3 个 α 基因功能丧失，基因型为(－－/－α)，为 α^0 地贫基因和 α^+ 地贫基因的双重杂合子，父母分别是 α^0 地贫基因和 α^+ 地贫基因携带者。由于 4 个 α 基因中有 3 个功能丧失，α 链的合成受到严重抑制，胎儿出生时，HbBart($^A\gamma_4$、$^G\gamma_4$)达到

25%,在发育过程中完成从 γ 链到 β 链的转化后,HbBart 逐渐被 HbH 替代,至1周岁左右便出现 HbH 病的临床症状。本病属于中度的 α 地贫。

研究发现大量的 β 珠蛋白链相对过多,进而聚合为 β 四聚体 HbH(β_4)。HbH 有极高的氧亲和力,不易释放出氧。同时 HbH 是一种不稳定的聚合体,其 β 链上的巯基(—SH)很容易被氧化,导致 β_4解聚,成为游离的 β 链。红细胞内游离 β 链不稳定,最终出现沉淀聚积,形成红细胞的包涵体,使细胞膜受损,红细胞失去柔韧性,易被脾脏破坏,导致中等程度的溶血性贫血。临床上一般出现黄疸和肝脾肿大。

3)标准型 α 地中海贫血　患者有2个 α 基因功能丧失,东方人如我国以及东南亚人多见的通常为 α^0地贫基因的杂合子,其基因型为($--/\alpha\alpha$);还可能是 α^+地贫基因的纯合子,基因型为($-\alpha/-\alpha$),这一种类型多见于黑人。由于能够合成一定数量的 α 珠蛋白链,所以患者仅表现轻度小细胞贫血。

4)静止型 α 地中海贫血　受累者仅有1个 α 基因功能丧失,该类型为 α^+地贫基因的杂合子,其基因型为($-\alpha/\alpha\alpha$)。由于只是一个基因的异常,对受累者影响小,故有正常血象,临床上可无症状,仅在出生时通过血红蛋白电泳检出血液中含有1%~2%的 Hb-Bart。在需要注意,静止型 α 地贫受累者与标准型 α 地贫患者发生个体婚配,有1/4机会生育出 HbH 病患儿。

(2)β 地中海贫血(β-thalassemia)　简称 β 地贫,该病在世界范围较为流行,也属于危害人类公共健康的问题。据初步统计,全球至少有1.5亿人携带 β 地贫基因。此病多发于意大利、塞浦路斯等地中海国家和地区,以及东南亚各国。β 地贫是由于 β 基因簇的突变或者缺失,导致珠蛋白的 β 链的合成受阻进而引起的溶血性贫血为特征的遗传性血液病。如完全不能合成 β 链者称 β^0地贫;能部分合成 β 链者称 β^+地贫。β^0地贫基因纯合子以及 β^0地贫和 β^+地贫基因的复合杂合子,在临床表现为严重的溶血性贫血;而 β^0、β^+地贫与正常的 β 基因 β^A的杂合子,一般表现为轻度贫血。

临床上根据患者溶血性贫血的严重程度,将 β 地贫分为重型、中间型和轻型三种类型。

1)重型 β 地中海贫血　患者可能是 β^0地贫基因纯合子以及 β^0地贫和 β^+地贫基因的复合杂合子。其体内不能合成 β 链,或者合成 β 链的量很少,α 链相对过多沉淀到红细胞膜上,形成包涵体,引起红细胞膜改变,出现严重的溶血反应,患儿出生时正常,半周岁发生严重的小细胞性溶血性贫血。出现肝脾肿大进行性加重,黄疸,并有发育不良,同时组织缺氧,刺激促红细胞生成素(EPO)合成,导致骨髓增生,骨质疏松,出现“地中海贫血面容”,呈大头、颧骨突出、鼻塌面肿等。

2)中间型 β 地中海贫血　病人的症状介于重型和轻型之间,故称为中间型。

3)轻型 β 地中海贫血　受累者通常是 β^0、β^+地贫与正常的 β 基因 β^A的杂合子(β^+/β^A、β^0/β^A或 $\beta^0/\delta\beta^A$),都带有1个正常的 β 基因 β^A,可以合成相当量的 β 珠蛋白链。所以不出现任何临床症状,需通过实验室检查才能确诊。需要注意,两个轻型 β 地贫受累者婚配后又可能生出重型 β 地贫患儿。

(3)α、β 地中海贫血发生机制　α 地贫和 β 地贫的分子机制,主要涉及由于 α 或 β 珠蛋白基因的各种突变或者缺陷而导致 α 或 β 链减少甚至是缺失。可以分为两类:缺失型和非缺失型。

缺失型：编码珠蛋白的 α 或 β 链的基因簇发生较大范围的缺失，研究发现基因片段的缺失主要是 α 或 β 基因簇 5′上游 60kb 以及 α 或 β 位点控制区。尤其是发生在 α 或 β 位点控制区的缺失最为常见。例如由报道研究发现 α^0 地贫东南亚人常见的缺失类型：缺失涉及 $\psi\xi$、$\psi\alpha_1$、α_2 和 α_1 基因，但 ξ 基因仍然完整，缺失的长度至少有 17.4 kb。

非缺失型：也包括微缺失类型，珠蛋白的 α 或 β 链生成障碍涉及转录和翻译的多个环节。从转录开始的控制信号、外显子密码、内含子的拼接信号、终止密码、3′多聚腺苷化信号等处的碱基取代、缺失、插入等多个环节影响转录这一环节。如转录受阻或者转录异常，进一步影响到 RNA 加工拼接和翻译成肽链异常。最终导致临床上的病患出现 α 或 β 链减少，甚至是完全缺失。例如报道在意大利发现的非缺失型 Hb H 的 α_2 基因中第 1 内含子 5′剪接点处出现 5 个核苷酸的缺失，导致 α_2 基因无法形成成熟的 mRNA。

β 地贫多数是由于 β 基因簇非缺失型突变而发生病变的。迄今已发现 100 多种突变类型，其中 10 多种为缺失型，其余均为点突变。它很少出现像 α 地贫那样由大片段基因缺失致病。

（四）血红蛋白病的进化起源

以血红蛋白病为代表的遗传疾病，是由我们 DNA 的一些缺陷导致的。一直以来的问题是为什么经过了上亿年的生命进化过程，作为目前这个世界上被认为最高等的生命，人类还留有那么多遗传缺陷，在临床上出现了大量的遗传性疾病？

上亿年的自然选择，使得绝大多数的遗传缺陷有充足的时间被清除，可目前已经发现的遗传性疾病还是太多，而且发生的频率过高。Randolph M Nesse、George C Williams 等对此进行了深入的研究，他们的实验表明：以镰形细胞贫血为代表的一类遗传性疾病，它们基因水平的异常，对于人类而言并非仅意味着疾病的发生，同时人类还能够从这些常见的致病基因中获得益处。

这其中镰形细胞贫血是常常被用来说明具有益处的基因病的经典例子。引起镰形细胞贫血的基因基本上都来自疟疾流行的非洲，因此本病在非洲黑种人群中发病率较高。本病是一种常染色体隐性遗传，只有该基因的纯合子（$\alpha\alpha\beta^s\beta^s$）患病，这是致病的一方面；而这个基因的杂合子，由于这个基因的存在，改变了血红蛋白的结构，具有这种变异血红蛋白的红细胞可以很快被清除掉。从而限制了疟原虫的感染。这是该基因对于机体有益的方面。有正常等位基因的纯合子的个体虽然红细胞是完全正常的，但是缺乏对疟疾的抵抗能力，而镰形细胞基因说明了杂合子优势，因为它对疟疾有抵抗性，能够帮助生活在疟疾高发地区的人群抵御疟疾。为了在人群中保留这种具有优势的基因，其代价就是镰形细胞贫血的发生。

在疟疾不多见的地区，可以预期镰形细胞基因出现的频率会降低。后来对非洲裔美国人的研究证明了这一点。

二、血浆蛋白病

血浆蛋白病（plasma protein disease）是由于血浆蛋白遗传性缺陷所引起的一大类疾病。在血浆蛋白病中以血友病较常见。血友病（hemophilia）是临床上常见的一类遗传性出血性疾病，其致病因素主要是各种凝血因子缺乏所致，临床上常将血友病分为甲（又称

凝血因子Ⅷ缺乏症，即传统所称的血友病）、乙（又称凝血因子Ⅸ缺乏症、血浆凝血活酶PTC缺乏症）、丙（又称凝血因子Ⅺ缺乏症、血浆凝血活酶前质PTA缺乏症）三型以及后来发现的一种vWF因子缺乏的血管性假血友病。它们均有凝血障碍的临床表现。

（一）甲型血友病

甲型血友病（hemophilia A）是由于Ⅷ凝血因子遗传性缺乏而引起的疾病。男性发病率较女性高，约为1/5000－1/6000。本型占血友病总数的85%。临床上病人主要表现为关节、肌肉及软组织等处反复自发性出血，轻微损伤后出血不止，以及由出血引起的压迫症状和并发症，重症患者常有关节、肌肉畸形。在临床上本型血友病的出血症状有一定的特点：①一般多为缓慢持续性出血，大出血罕见；②出血部位广泛，涉及全身。

研究发现，Ⅷ凝血因子由3个成分构成：①F$Ⅷ_C$（AHG，Ⅷ因子凝血成分），具有Ⅷ因子凝血活性；②FⅧAg（Ⅷ因子相关抗原），是Ⅷ因子中载体蛋白部分；③vWF因子。甲型血友病为AHG遗传性缺乏所致。病人表现为F$Ⅷ_C$减少甚至没有，而FⅧAg正常或者偏高。

人类FⅧ基因位于X染色体长臂末端（Xq28），长约186kb，几乎占X染色体的0.1%，由26个外显子和25个内含子组成。基因突变涉及核苷酸的取代、缺失、插入、移码等。截至1994年，已发现174种点突变、10种插入、117种缺失。这些基因上的改变最终导致Ⅷ因子凝血功能障碍，出现临床疾病。

本病为X连锁隐性遗传，甲型血友病曾经被看作“皇家疾病”，一度在欧洲皇族成员中遗传，第一代血友病基因携带者是维多利亚女王。目前可以使用AHG制剂进行替代治疗，但需长期使用。

（二）乙型血友病

乙型血友病（hemophilia B）是由于血浆凝血因子Ⅸ缺乏或凝血功能降低而导致的出血性疾病，又称Christmas病（圣诞节病）。临床表现与甲型血友病基本类似，但症状较轻，且发病率较低，约占血友病类疾病总数的15%～20%。该病为X连锁隐性遗传，但是由于人群中杂合子Ⅸ因子活性降低，仅为正常人的1/3，部分可能出现临床症状，故该型女性病人比甲型多见。

人类FⅨ因子基因定位于Xq27.1－q27.2，基因长34 kb左右，由8个外显子、7个内含子组成。成熟FⅨ因子编码415个氨基酸。基因突变涉及核苷酸的取代、缺失、插入、移码等，其中核苷酸的取代更常见。目前已经发现570多种基因突变。基因上的改变导致凝血因子Ⅸ功能障碍，出现出血症状。

产前诊断是防止本病患儿出生的根本方法。临床上应用各种限制酶和FⅨ基因探针进行DNA分析，可以对乙型血友病进行基因诊断。在治疗方面目前多采用输血浆或浓缩血浆制剂治疗。针对Ⅸ因子缺乏的基因治疗还需要进一步的深入探索研究。

（三）丙型血友病

丙型血友病（hemophilia C）是由于凝血因子Ⅺ缺乏而引起的凝血功能障碍性疾病。本型多见于土耳其南部犹太人后裔。此型出血较甲、乙型轻，表现为出血趋势、创伤出血多、但血肿等严重症状少见。遗传方式是常染色体隐性遗传。FⅪ基因定位于15q11，长23 kb，由15个外显子组成，编码625个氨基酸，但仅第11～15外显子编码的羧基端具有

凝血功能。在治疗方面，如出现Ⅺ因子严重缺乏，可以用血浆治疗，疗效明显。

（四）血管性假血友病

血管性假血友病（von Willebrand disease）是一种较多见的与第Ⅷ因子有关的遗传性凝血障碍疾病。与本病密切相关的 von Willebrand factor（v WF）是存在于血浆、血小板和内皮下结缔组织中的一种大分子糖蛋白。它在血中不仅作为Ⅷ因子载体，而且可增强Ⅷ稳定性，故 vWF 因子缺陷直接影响Ⅷ因子活性，引起凝血功能障碍。此外血小板 α 颗粒中含 vWF，vWF 缺陷可引起血小板功能障碍。临床上本病患者有明显的出血倾向，血中 AHG 活性降低，但不如甲型血友病严重。随着对本病基因研究的深入，目前已可通过 PCR 法对本病进行产前诊断。

三、受体病

生命是由细胞构成的，生命的特征之一就是能够对外来的刺激做出反应，通过代谢活动来调节自身细胞，适应外界的刺激信号。在这个信号传导的过程中，受体具有关键性作用。它是细胞专门用来接收外来刺激信号的蛋白质，受体或者受体复合物还具有将刺激信号向细胞内部传导的功能，它属于细胞的“感官”。一旦这些“感官”出现异常，就有可能导致疾病的发生。在生理状态下，这些受体蛋白或是表达在细胞的表面，或是分布在细胞浆和细胞核内，通过对其特异性刺激信号（配体）识别和结合，从而被活化。活化后的受体会引起一系列细胞反应，特异性的改变细胞本身的代谢格局，其中涉及了多个生物化学反应。

受体病（receptor disease）是由受体这类蛋白质的遗传性缺陷所引起的疾病。当人体合成了结构异常的受体分子，或者是合成受体分子的数量减少甚至不能合成受体，就会对生命的新陈代谢过程带来复杂的干扰而致病。人们对这类疾病的认识源于 20 世纪 70 年代 Goldstein 等人对家族性高胆固醇血症所涉及的低密度脂蛋白受体的研究。

（一）家族性高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）是遗传性高脂蛋白血症中的一个类型。患者血浆中的胆固醇和甘油三酯增高，继而出现冠心病以及心肌梗死。

在生理状态下，胆固醇结合蛋白（低密度脂蛋白，LDL）受体位于细胞表面，当 LDL 受体识别并结合 LDL 后，通过内吞作用将 LDL 吞入细胞，然后被溶酶体释放的酸性水解酶水解，产生游离的胆固醇，而胆固醇在细胞内可以活化酯酰辅酶 A，将游离的胆固醇脂化；游离的胆固醇同时还可以抑制细胞内的 β－羟基－β－甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的活性，最终减少细胞胆固醇的合成（图 7－10）。当受体基因发生突变而引起其结构和功能上的改变，导致 LDL 不能进入细胞，使细胞内胆固醇的反馈抑制受阻，胆固醇合成增加，血管、皮肤和肌腱中的胆固醇沉积增多，形成黄瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病等。

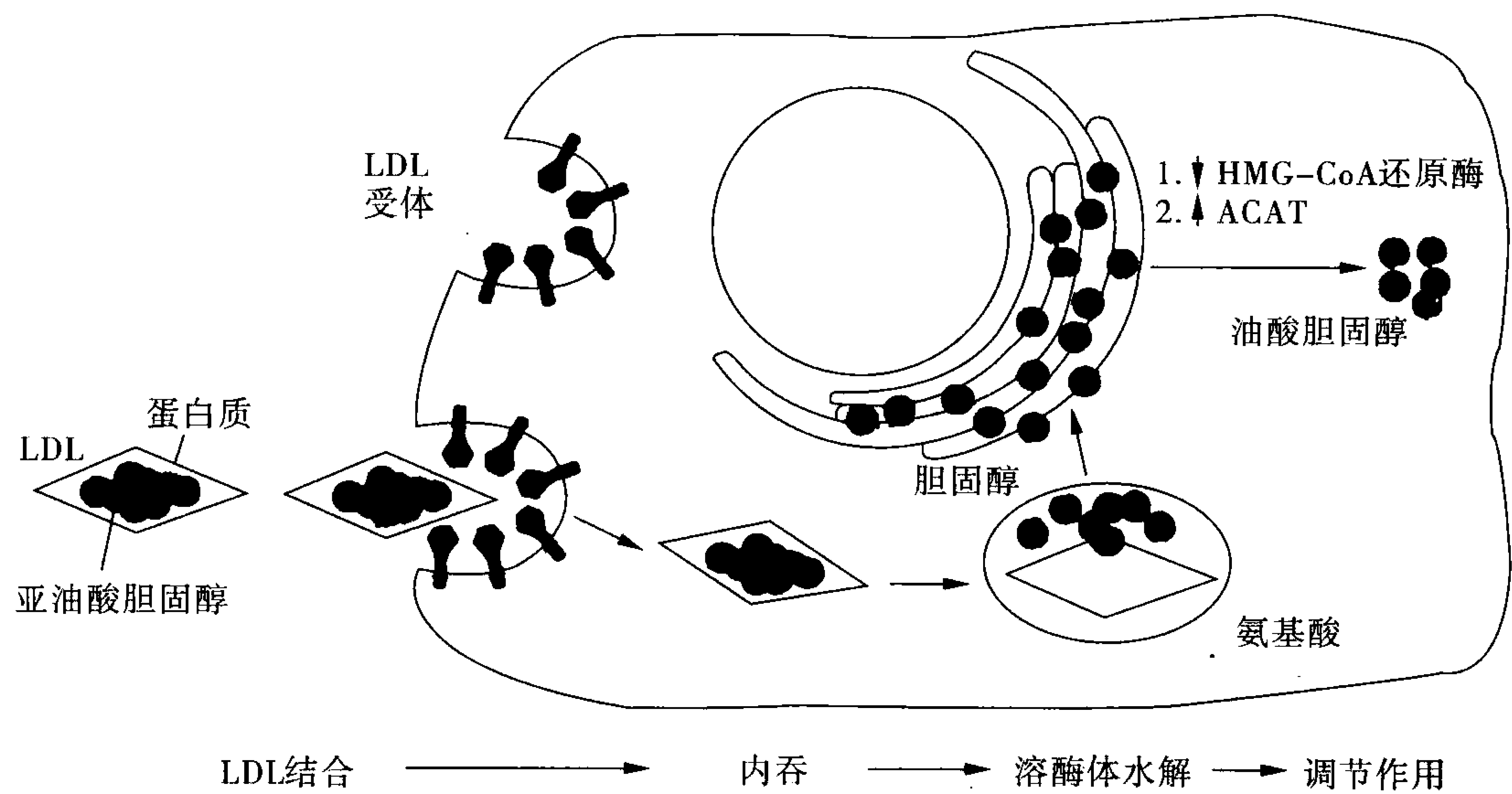


图 7-10 成纤维细胞低密度脂蛋白受体作用示意

HMG-CoA 还原酶. β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 ACAT. 酯酰辅酶 A

FH 是一种常染色体不完全显性遗传病，多为杂合子。杂合子病人临床症状较轻，病情随着患者年龄的增大而逐渐加重，患者一般较早出现角膜弓和冠心病。黄色瘤和心肌梗死一般在 30 岁以后出现，40～60 岁进入高峰。杂合子的发生率约为 1/500。纯合子患者临床症状十分严重，5～30 岁即出现早期动脉硬化、心绞痛和心肌梗死症状，可能骤死。纯合子的发生率约为 1/250 000。

LDL 受体基因位于 19p13.1-p13.2，全长 45.5 kb，其中包括 18 个外显子和 17 个内含子。一个成熟的 LDL 受体分子，氨基端是 LDL 结合区，功能为识别并结合 LDL 分子；羧基端有跨膜区和胞浆区，主要负责将 LDL 结合区的识别活化信号传递到细胞内部，引起一系列级联生化反应。目前已经检测出多种变异体，主要为核苷酸取代、缺失、插入等，最常见的是基因缺失导致受体分子减少或功能障碍。比如 LDL 受体编码基因中的外显子 18（编码跨膜段）发生突变，就会出现 LDL 受体虽可与 LDL 结合，但不能将 LDL 内移入细胞；而当外显子 5、7、8 中点突变或小片段缺失时，就会直接导致细胞表面的 LDL 受体与 LDL 的结合发生障碍等。

（二）睾丸女性化综合征

睾丸女性化综合征（testicular feminization syndrome）又称雄性激素不敏感综合征（complete androgen insensitivity syndrome，CAIS）。本病为 X 连锁隐性遗传。患者男性核型为 46，XY，有睾丸，能分泌雄性素，但基因突变引起雄激素受体缺陷，雄激素不能与受体结合而发挥作用。患者出现女性外观、乳房发育、女性的外生殖器等（图 7-11）。

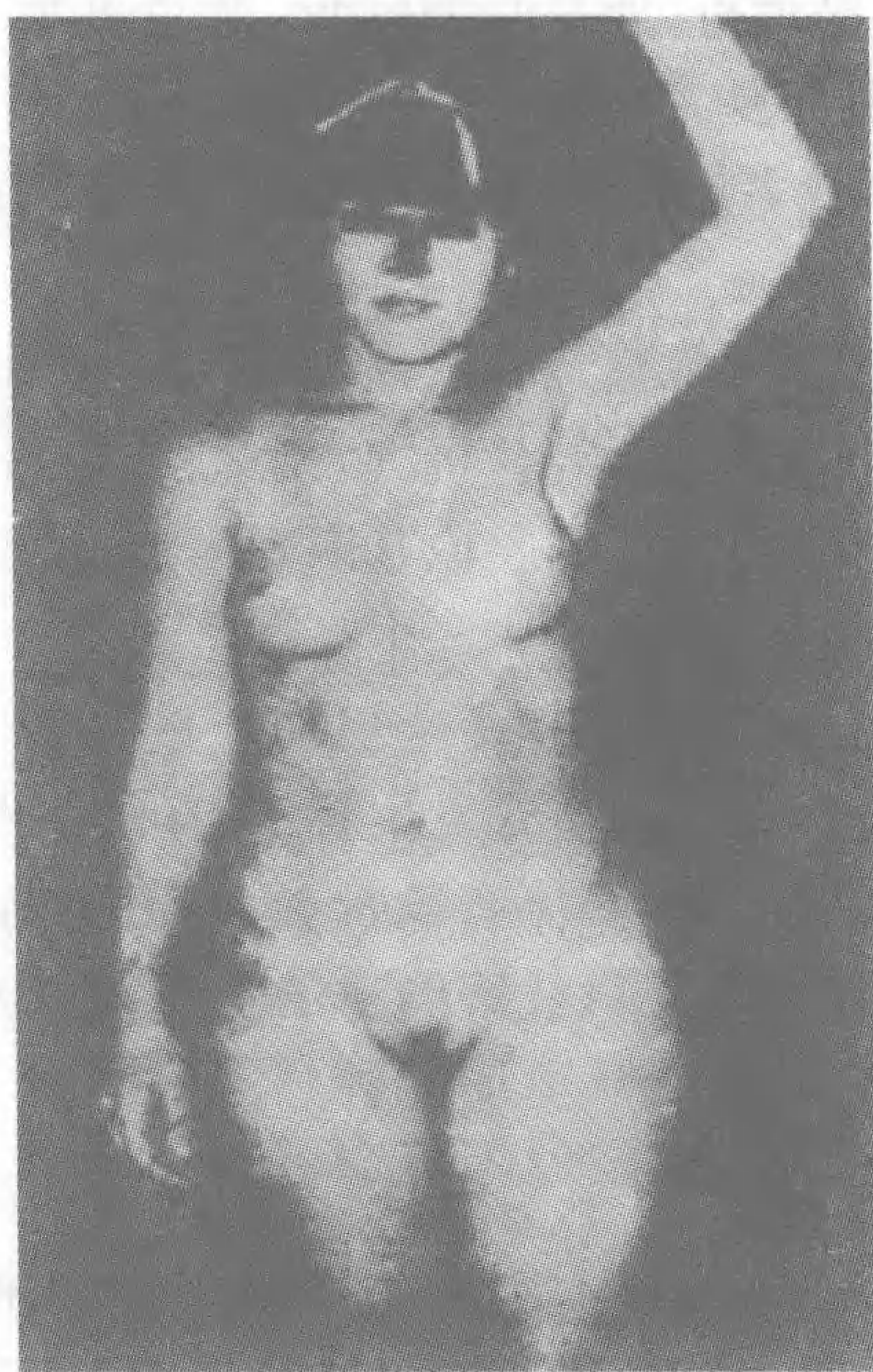


图 7－11　睾丸女性化综合征患者(核型 46,XY)

四、结构蛋白缺陷病

结构蛋白缺陷病是指构成生命细胞的基本结构以及骨架的蛋白出现遗传性缺陷,导致的一类结构蛋白缺陷性疾病。这类分子病中最常见的是胶原蛋白病等。

胶原(collagen)约占人体蛋白质总量的30%以上,广泛分布于全身。在不同的组织中的胶原蛋白分别由不同的细胞合成。它与弹性蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖共同构成细胞外基质骨架。胶原蛋白分子由三条相同或不同的 α 多肽链相互缠绕而成的螺旋结构。其中每条 α 链大约由 1000 个氨基酸残基构成,特点是富含甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸,而少有色氨酸、酪氨酸等。

目前已发现人体胶原有十多种,是由不同结构基因编码的,具有不同的生物学特性。其中:Ⅰ型胶原由 2 条 α_1 链和 1 条 α_2 链组成,广泛分布于皮肤、肌腱和韧带中,具有很强的抗压能力;Ⅱ、Ⅲ型胶原都由 3 条 α_1 链组成。Ⅱ型胶原的分布局限于透明软骨、玻璃体中,有较强的耐压能力;Ⅲ型胶原广泛分布在结缔组织、血管壁及胎盘等处。

胶原蛋白病(inherited disorders of collagen)也称为"结缔组织遗传病",是由胶原蛋白分子合成缺陷(结构变异以及合成量的改变)而引起的一类疾病。本病病因包括胶原基因转录和翻译过程的缺陷,以及翻译后各种修饰酶的缺陷等。临床上常见的胶原蛋白病包括成骨不全等。

(一)成骨不全

成骨不全(osteogenesis imperfecta,OI)是一组因胶原蛋白缺陷而导致的遗传性疾病。

患者表现为骨质疏松、骨脆、易骨折，伴有骨骼畸形、蓝色巩膜、韧带松弛等症状。该病是一种常见的常染色体显性遗传病，偶有常染色体隐性遗传。人群中的患病率约为 1/15 000。常为第 17 号染色体或者第 7 号染色体上的突变基因所致，不同的突变导致不同的临床类型。

Ⅰ型成骨不全病变累及骨骼、肌腱、筋膜、韧带、巩膜、牙本质等。多在青春期后发病，临床出现骨质疏松，脆性增加导致易反复骨折，蓝色巩膜，关节易于受伤发生肢体畸形，牙齿生长不齐、耳聋等。本型的病因为Ⅰ型胶原基因发生点突变而引起Ⅰ型胶原成熟障碍，Ⅰ型胶原分子结构正常但量减少，导致疾病发生。

Ⅱ型成骨不全的临床症状比Ⅰ型成骨不全更加严重，临床主要症状为胎儿在宫内即可因骨质疏松发脆而引起四肢、肋骨等多处发生骨折，耳硬化性聋，蓝色巩膜等，患儿一般为死胎或生后早期死亡。存活的患儿多伴有长骨囊性变，进行性脑积水等。本型病因主要涉及 α_1 链和 α_2 链胶原基因上的甘氨酸密码子的点突变以及重排，引起Ⅰ型胶原结构变异，尤其胶原分子羟基端的异常，疾病更加危重。

(二)蜘蛛指(趾)综合征

蜘蛛指(趾)综合征(arachnodactyly)又称马凡综合征(Marfan's syndrome, MS)。本病是由原纤维蛋白基因(FBN_1)突变所致的全身性结缔组织病。遗传方式为常染色体显性遗传，人群中发病率约为 1/10000 ~ 1/20000。因为新发生的突变率高，所以临床上约 20% 的病例无家族史。

FBN_1 位于 15q21.1，转录后的 mRNA 长约 10 kb。FBN_1 基因可能有许多不同的突变类型，尚未发现缺失或大的重排。FBN_1 发生突变导致本病的发生，临床的表现有一定的个体差异，但主要为眼、骨骼和心血管系统的病变。①眼部病变：常有晶状体半脱位以及近视的发生。②骨骼病变：患者发育不成比例，身材过高，体瘦，肢长，手指细长如蜘蛛指样，漏斗胸或鸡胸，脊柱侧弯。③心血管系统受损：主动脉壁薄，导致主动脉根部及升主动脉扩张，常发生二尖瓣脱垂、二尖瓣闭锁不全及动脉瘤等；95% 以上的病人因心血管并发症而死亡。

五、膜转运载体蛋白病

非脂溶性或脂溶性小分子物质通过细胞膜屏障进入细胞，有相当程度取决于各种特异性主动转运系统。例如，肾小管的选择性重吸收；小肠单层柱状上皮细胞针对一种营养物质的特异性吸收，这些都是主动转运系统。它参与了人体各脏器的很多生理过程。在主动转运系统中一个重要的成员就是起载体作用的膜转运蛋白，一旦它出现遗传缺陷，将影响到多个生理过程，出现疾病。如胱氨酸尿症、囊性纤维样变及先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症等。

(一)囊性纤维样变性

囊性纤维样变性(cystic fibrosis, CF)是一种典型的膜转运蛋白疾病，属于高加索民族中最常见的遗传性疾病之一。遗传方式为常染色体隐性遗传，发病率为 1/2000(平均每 2000 人中有 1 名患病者)，携带者(杂合子)的频率高达 1/22。临床上囊性纤维样变主要

累及支气管系统、肺、胰腺等器官,伴有黏液出现和经常性的感染,最后往往肺功能衰竭、感染和营养不良成为死因。患者平均寿命为20~30岁,并有很大概率出现不孕不育。调查发现许多缺失输精管的不育男性是CF突变杂合子。

CF基因定位于7q31,长约250 kb,包括27个外显子与26个内含子,编码含1480个氨基酸残基的细胞膜整合蛋白,该蛋白为氯离子通道调节蛋白,是Cl^-等物质的转运通道。CF基因突变类型包括微小缺失、插入、错义突变、无义突变、剪接突变等各种类型,突变所涉及的位点范围广,包括了所有的编码区和部分非编码区。在临床上不同程度的突变导致各种类型CF,其本质都源于不同程度的氯离子通道转运功能的改变。

(二)胱氨酸尿症

胱氨酸尿症(cystinuria)患者的肾小管的上皮细胞膜转运蛋白缺陷,导致肾小管对四种氨基酸包括胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的转运异常,出现肾小管对这四种氨基酸的重吸收障碍。因此,患者血浆中这四种氨基酸的含量偏低,而尿液中的含量增高。

在这四种氨基酸中,只有胱氨酸不易溶于水,当尿液中的浓度达到饱和时,胱氨酸就会析出结晶,导致尿路结石发生,可由此引起尿路感染和绞痛等临床症状。有研究表明胱氨酸尿症患者的小肠粘膜上皮细胞的主动转运也出现异常。

胱氨酸尿症至少涉及三个不同的异常等位基因,分别影响着主动转运,在临床上表现为三种不同的亚型:Ⅰ型为常染色体隐性遗传,纯合子患者尿液中四种氨基酸的含量均增高,而杂合子以及正常纯合子均正常,进一步的研究表明,患者的小肠上皮细胞对四种氨基酸均不能吸收;Ⅱ型和Ⅲ型均为常染色体不完全隐性遗传,Ⅲ型的临床症状轻微。

(三)先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症

先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症(congenital glucose - galactose malabsorption)是由于患者小肠单层柱状上皮细胞转运葡萄糖、半乳糖的膜载体蛋白缺陷,致使葡萄糖和半乳糖吸收障碍。

本病为常染色体隐性遗传疾病,相关基因位于22p13.1。由于葡萄糖、半乳糖吸收受阻,患者肠道内渗透压升高,导致肠液增加,临床上患儿出现水样腹泻,腹泻的发生和程度与糖的进食时间与量有关,两者呈正相关即进食越多,腹泻症状越严重。一般来说进食24小时后就可出现腹泻,继而出现脱水、营养不良等症状。患儿必须以果糖作为主要糖类来源,但随着年龄增加会对葡萄糖、半乳糖的耐受性增加。

(四)肝豆状核变形

肝豆状核变形(hepatolenticular degeneration)是由于患者细胞膜铜转运载体蛋白的缺陷导致的疾病。本病的特点是铜过量沉积在组织中,尤其是肝、肾、脑、角膜等处而引起的毒性作用。遗传方式为常染色体隐性遗传,人群中的发病率大约是1/200 000。病因为过量的铜沉积于不同的部位,出现的毒性作用。如肝脏中的铜浓度超过正常值时,引起肝细胞坏死;过量的铜沉积于肾脏,导致近曲小管受损而出现异常尿;沉积于脑引起神经系统症状。

本病多在青少年发病,发病方式很不一致:20%病人临床上以精神症状为主;40%病人以肝脏的损害为主,起初类似慢性活动性肝炎,后来发展为肝硬化,常常伴发黄疸、肝脾肿大、蜘蛛痣、腹水等;另有40%患者以神经症状为主,出现运动失调、体态异常、震颤、发

音和吞咽障碍等。

第二节 遗传性酶病

遗传性酶病(hereditary enzymopathy)也称先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)或遗传性代谢病(inherited metabolic disease),是指由于酶蛋白分子的先天遗传性差错,引起某种代谢过程的中断或者紊乱而导致的疾病。英国医生 Archibald Garrod 最早对这个领域的疾病进行了研究,至今已经发现了数千种由于不同酶的遗传缺陷而引起的疾病。

一、遗传性酶病的发病机制

机体生命特征之一就是新陈代谢。所有的代谢过程都是一系列酶参与的酶促反应,一旦酶蛋白分子发生异常,会干扰多个代谢过程的不同环节,引起新陈代谢的异常,最终机体生命出现疾病。

从分子水平上来看,遗传性酶病的发病机制主要有两点:一是由于编码酶蛋白的基因发生突变,引起酶蛋白结构异常或缺失;二是基因调控系统发生异常,合成的酶出现异常增多或减少,最终进而引起代谢紊乱。

具体而言遗传性酶病的发病因素很多:

(1)基因突变引起酶的活性降低甚至缺失,引起其所催化的代谢途径受阻,导致代谢终产物的缺乏,出现疾病,如白化病等。

(2)酶的异常导致底物不能被催化生成产物,而堆积在体内导致疾病的发生,如黏多糖累积症等。

(3)酶的缺乏,使中间产物大量蓄积和排出,引起疾病,如尿黑酸尿症、半乳糖血症等。

(4)酶的异常使某代谢反应受阻,其前体物质积累而代偿性进入旁路代谢,产生正常代谢中不会出现的副产物,导致疾病的发生,如苯丙酮尿症等。

(5)有些代谢过程中,代谢产物对整个反应具有反馈调节作用,当酶活性降低甚至缺失时,使该代谢产物减少,出现其反馈调节功能失常,如自毁容貌综合征等。

(6)基因突变改变了酶蛋白分子的结构,直接影响它与辅酶的相互作用,引起该酶活性降低,临床上出现疾病。这类辅酶多数为维生素,故这类疾病又被称为维生素反应性遗传病,如同型胱氨酸尿症等。

(7)有些遗传性酶病,同时出现多种酶缺陷。其原因为:①有缺陷的多种酶均有一条共用的多肽链,当编码多肽链的基因发生突变时,就会使共用此多肽链的各种酶蛋白发生异常;②单一酶的缺陷,导致由其催化生成的代谢物缺乏,进而由它诱导的各种酶也相应缺乏。例如,先天性蔗糖不耐受症、枫糖尿症等。

还会出现由于基因突变导致个别酶活性增高,引起代谢产物增多,出现疾病,临床上类型疾病少见,如痛风等。

按照酶缺陷对机体代谢的影响,将遗传性酶病分为氨基酸代谢异常、糖代谢异常、核

酸代谢异常、脂质代谢异常、溶酶体贮积病、维生素代谢异常、药物代谢异常及内分泌代谢异常等。遗传性酶病的种类繁多，但有一些共同的特征。例如绝大多数遗传性酶病为常染色体隐性遗传，也有少数为X连锁隐性遗传和常染色体显性遗传；遗传性酶病有时临床表现为全身性疾病，有时则为局部病变，这主要取决于底物分子的大小和理化性质。大分子物质（如黏多糖）不易扩散，病变时常堆积在局部组织、细胞或细胞器中；而小分子物质（如苯丙氨酸）易于扩散，病变时往往弥漫至全身多种组织、细胞而引起全身性疾病。

二、常见的遗传性酶病

（一）苯丙酮尿症

苯丙氨酸是人体必需的一种氨基酸，参与机体多个代谢过程，比如苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶的催化下形成酪氨酸，可以进一步制造黑色素、甲状腺素和肾上腺素等。这些代谢过程是由多个酶促生物化学反应构成的，每一步参与代谢的酶出现异常均可导致疾病的发生。

苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）是由于参与苯丙氨酸代谢的苯丙氨酸羟化酶等酶类缺乏而引起的疾病。首次发现于1934年，因病人尿中排泄大量的苯丙酮酸而得名。

经典型的苯丙酮尿症由于编码苯丙氨酸羟化酶的基因发生突变，导致此酶在肝脏中合成缺乏，使得苯丙氨酸不能被催化成酪氨酸，苯丙氨酸在体内累积。过量的苯丙氨酸激活了旁路代谢途径，在转氨酶的作用下生成苯丙酮酸、苯乳酸、苯乙酸等代谢产物（图7－12）。这些产物随尿液和汗液排出，使患儿的皮肤、头发和尿液均有特殊霉烂气味。如部分旁路代谢产物蓄积在血液和脑脊液中，会直接对正在迅速发育的婴儿神经系统造成损害，出现不同程度的智力低下甚至白痴。另外，旁路代谢产物还可以通过间接抑制5－羟色胺脱羧酶和L－谷氨酸脱羧酶的活性，使5－羟色胺和γ－氨基丁酸合成减少，影响大脑发育。在影响神经系统的同时，旁路代谢产物对酪氨酸酶活性的抑制以及酪氨酸本身合成不足，导致黑色素的合成减少，患者出现皮肤、毛发、虹膜等颜色变浅。

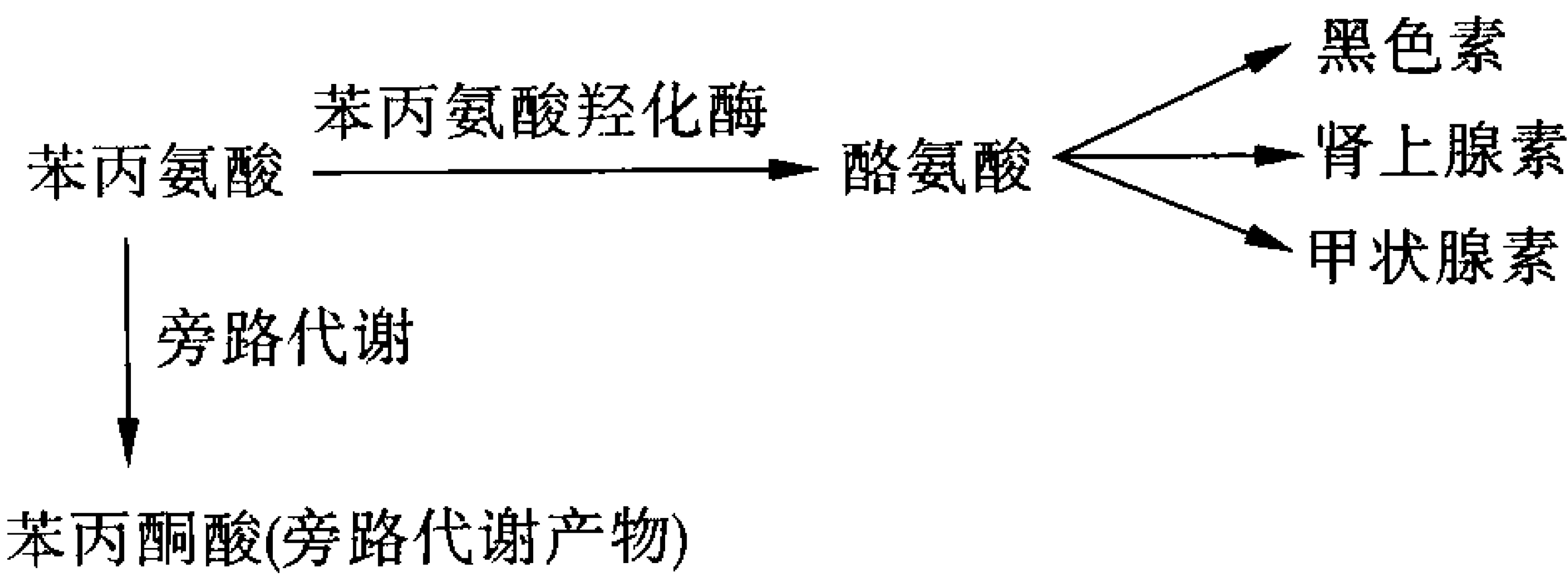


图7－12　苯丙酮尿症

本病为常染色体隐性遗传病，人群中的发病率约为1/10 000，杂合体频率为1/50。苯丙氨酸羟化酶基因定位于12q24.1，全长约90 kb，含13个外显子，研究发现基因突变涉及近200种错义突变，主要是单个碱基替换，外显子缺失频率很低，没有发现大片段的缺失。

临床上患儿出生时无异常，3～4个月逐渐出现症状，进行性加重，如不治疗多数会发展到白痴水平。因此常在婴儿出生后立即进行PKU的检查，一经诊断肯定，立刻给患儿

停乳,喂给低苯丙氨酸水解蛋白,禁食所有乳、豆制品,控制其体内苯丙氨酸的水平,可达到临床痊愈。

(二)白化病

白化病(albinism)是一种由于皮肤及其附属器官黑色素缺乏所引起的疾病。正常情况下,人体皮肤黑素细胞中的酪氨酸被羟化成多巴,多巴在酪氨酸酶的催化下,最终生成黑色素。白化病患者体内由于酪氨酸酶基因缺陷,该酶缺乏,不能有效的催化多巴,导致黑色素缺乏而呈白化等临床表现。白化病可分为Ⅰ型和Ⅱ型两种亚型,Ⅰ型为酪氨酸酶阴性,Ⅱ型为酪氨酸酶阳性。

白化病Ⅰ型即由酪氨酸酶的缺乏而引起的白化病,患者全身皮肤、头发、眼都缺乏黑色素,故皮肤呈白色,毛发淡黄色,虹膜及瞳孔呈淡红色(图7-13),羞明怕光,眼球震颤,视物模糊,同时患者对阳光敏感,日晒皮肤易灼伤,暴露的皮肤易患皮肤癌;Ⅱ型的发病机制不明,患者可以合成褐色素,但黑色素的合成被阻断。Ⅰ型和Ⅱ型在临床上很难区分,色素痣是Ⅱ型白化病的一条重要线索。



图7-13 白化病病人

本病呈常染色体隐性遗传,人群中的发病率约为1/15 000~1/35 000。致病基因定位于11q14-q21。

(三)尿黑酸尿症

尿黑酸尿症(alcaptonuria)是由于尿黑酸氧化酶先天性缺乏引起的一种代谢病。在生理状态下,酪氨酸可以形成尿黑酸,尿黑酸在尿黑酸氧化酶的作用下,被氧化成乙酰乙酸,乙酰乙酸最终形成二氧化碳和水。一旦基因发生突变,尿黑酸氧化酶合成障碍,导致尿黑酸不能被氧化成,大量尿黑酸从尿中排出,即发此病。

本病患儿出生后不久即出现尿布中有紫黄褐色斑点,清洗不掉,日久尿布呈黑褐色。成人期主要表现为尿黑酸尿、褐黄病以及褐黄性关节炎。这都是由于机体中尿黑酸增多,沉着在皮肤、面颊、巩膜、关节等处色素而导致的。本病为常染色体隐性遗传,在人群中的发病率大约为1/250 000,已知尿黑酸氧化酶的基因定位于3q21-q23。

(四)半乳糖血症

半乳糖血症(galactosemia)是由于半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶等参与半乳糖代谢过程的酶类缺乏致代谢中间产物堆积引起的疾病。在中间代谢产物蓄积的疾病中,如果中间产物是无毒的,则可由肾排出或通过其他方式在体内代谢降解,一般不会危害人体。但半乳糖血症的中间产物如半乳糖-1-磷酸、半乳糖等都具有毒性,将会引起临床症状。

半乳糖血症是半乳糖在体内转化为葡萄糖而被组织代谢利用的过程中酶的缺陷所致的疾病。经典型的半乳糖血症病人由于半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶缺乏,致使中间代谢

产物聚集肝脏、肾脏以及脑组织中。如半乳糖－1－磷酸在肝的积聚可引起肝脏损害，甚至肝硬化；在脑组织中积聚引起智力障碍；在肾脏中积聚可引起肾脏功能异常导致蛋白尿和氨基酸尿的出现。同时血中半乳糖增多可使葡萄糖生成减少，出现低血糖症。随着半乳糖的积累，可转化为半乳糖醇，后者使晶状体的渗透压改变，水分进入晶状体，导致白内障。临床上患儿的症状呈进行性加重，多因肝脏功能衰竭或感染致死。

另一种类半乳糖血症由半乳糖激酶缺乏所引起，除半乳糖尿和白内障同经典型相似外，本型有脑假瘤特殊症状，症状较轻，一般无肝及脑损害。

两类型半乳糖血症均为常染色体隐性遗传。半乳糖－1－磷酸尿苷转移酶基因定位于9p13，半乳糖激酶基因定位于17q21～q22。本病可以通过新生儿筛选发现患者，一旦怀疑本症即应除去饮食中乳类食品，患者在停止摄入半乳糖成分后，症状可以得到很好的控制。

（五）糖原贮积症

糖原贮积症（glycogen storage disease，GSD）是由于参与糖原合成代谢和分解代谢的酶发生缺陷引起的疾病。糖原是人体中贮存多糖的形式之一，广泛分布于肝细胞和肌细胞中，是维持人体生理活动的重要物质。当葡萄糖含量增高时，即合成为糖原而贮存起来；反之糖原分解为葡萄糖进入代谢环节。一旦基因突变导致参与糖原分解代谢的酶缺陷，造成体内大量糖原累积在肝脏或肌肉组织中而引起糖原贮积症。其主要累及肌组织和肝脏组织，有时也可伴有心脏、肾脏、神经组织的损害。

糖原分解过程中任何一种酶缺乏均可引起糖原累积症，现已发现13种糖原贮积症，表7－2列出了8种。研究发现不同类型糖原贮积症症状的严重程度以及预后都有差别。本病的遗传方式多为常染色体隐性遗传。

表7－2　糖原贮积症的8种类型

病名	缺陷的酶	遗传方式	症状
糖原贮积病Ⅰ型	葡萄糖－6－磷酸脱氢酶	AR	低血糖血症
糖原贮积病Ⅱ型	α－1，4－葡萄糖苷酶	AR	巨舌，肌张力减退
糖原贮积病Ⅲ型	淀粉－1，6－葡萄糖苷酶	AR	与Ⅰ型相似，但症状较轻
糖原贮积病Ⅳ型	淀粉－（1，4；1，6）转葡萄糖苷酶	AR	肝脾肿大，肝硬化
糖原贮积病Ⅴ型	肌磷酸化酶	AR	肌无力，肌痉挛
糖原贮积病Ⅵ型	肝磷酸化酶	AR	低血糖症，生长迟缓
糖原贮积病Ⅶ型	肌磷酸果糖激酶	AR	肌痉挛，肌无力，肌痛
糖原贮积病Ⅷ型	磷酸化酶激酶	XL	轻型低血糖症，白内障

（六）黏多糖累积症

黏多糖累积症是一类典型的溶酶体贮积病。溶酶体内有多种酸性水解酶，参与多种生物大分子（包括外来异物）的分解过程。如这些酶发生了遗传性缺陷，则可使相应的底物堆积在溶酶体内，导致细胞生命活动紊乱，引发疾病，这类疾病统称为溶酶体贮积病（lysosomal storage disease）。

黏多糖(mucopolysaccharide)是由蛋白质和氨基多糖构成的糖蛋白,为结缔组织主要成分。其结构复杂,因此完全降解黏多糖分子往往需要多种酶的参与,如其中任一种酶缺陷均可导致黏多糖在溶酶体中堆积,引起黏多糖累积症(MPS),临床上共有特征为患者面容粗犷,骨骼畸形,黏多糖尿,有的出现智力障碍和肝脏、脾脏、心等多器官的损害,并呈进行性加重(图7-14)。根据酶缺乏的种类不同导致不同的临床症状,将黏多糖累积症分为7型,除了Ⅱ型为X连锁隐性遗传外,其他各型均为常染色体隐性遗传。



图7-14 黏多糖累积症病人及遗传方式

(七)Tay-Sachs病

Tay-Sachs病又称家族性黑朦性痴呆(familial amaurotic idiocy)。氨基己糖苷酶A(hexosaminidase A,Hex A)催化分解 GM_2 神经节苷脂成为 GM_3 和N-乙酰氨基半乳糖。如溶酶体氨基己糖苷酶A合成缺乏导致 GM_2 神经节苷脂累积,即出现本病。

患儿出生后6个月左右即出现症状,起病时最常见的症状为听觉过敏,对突发的声音出现吃惊表情,后来逐渐出现喂养困难,发育迟缓,肌张力减退,生长阻滞;视网膜黄斑变

性，可见樱桃红斑，进行性失明；智力呈进行性衰退；痉挛和惊厥，出现四肢异常行动，全身性瘫痪。患儿往往于3岁左右死亡。本病为常染色体隐性遗传，多见于犹太人。致病基因位于15q23～q24。

（八）Lesch－Nyhan综合征

1964年Lesch和Nyhan曾描述了一例病人：患儿发作性地用牙齿咬伤自己的指尖和口唇，或将自己的脚插入车轮的辐条之间，患儿的知觉都是正常的，患儿一边由于疼痛而悲叫，一边仍继续这种自残行为。当时医学界将这种疾病称为Lesch－Nyhan综合征或自毁容貌综合征。后来的研究发现，本病是由于次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase，HGPRT）的缺乏而导致的疾病。

HGPRT在体内对调节嘌呤代谢起重要作用，它可将次黄嘌呤转变为次黄嘌呤核苷酸（IMP），将鸟嘌呤转变为鸟嘌呤核苷酸（GMP），这两种核苷酸可以反馈抑制嘌呤前体5－磷酸核糖－1－胺（5－PR－1－胺）的生成。如HGPRT缺乏，IMP和GMP生成减少，反馈抑制嘌呤前体的生成减弱，嘌呤合成增加，导致患者体液内尿酸浓度增高，代谢紊乱而致病。

患者的临床表现为高尿酸血和高尿酸尿，如尿酸沉积在关节，引起痛风；如沉积在神经组织，引起大脑瘫痪、智力迟钝、舞蹈样动作和强迫性自残行为；如沉积在肾脏及尿道，出现结石、肾脏功能衰竭。

本病为X连锁隐性遗传，患者均为男性，患者的母亲为携带者。人群中的发病率约为1/380 000。HGPRT基因定位于Xq26－q27。目前已经发现编码此酶基因突变类型主要由核苷酸的取代、插入、缺失和移码。

（九）着色性干皮病

着色性干皮病（xeroderma pigmentosum，XP）为一种常染色体隐性遗传病，在人群中的发病率约1/25万。出生后到青少年期均可发此病。研究发现患者由于基因突变导致缺乏核酸内切酶，无法修复因紫外线照射形成的胸腺嘧啶二聚体。因此临床表现为对阳光过敏，日照后皮肤出现红斑、水肿、色素沉着、干燥、角化过度甚至萎缩等。还会出现智力偏低，感音性耳聋及共济失调，均有免疫系统的缺陷，免疫监视功能失常，使得病人患肿瘤的可能性大大增加。

【思考题】

1. 名词解释：分子病、遗传性酶病。
2. 解释HbS、HbBart、HbH以及α、β地中海贫血的发病机制。
3. 试比较四种常见血友病的不同点。
4. 综述遗传性酶病的发病机制。
5. 论述血红蛋白病的进化起源。

（王　镓）

第八章

群体遗传学

群体(population)也称为种群,是指生活在某一地区、能够相互交配并能产生具有繁殖能力的后代的个体群,这样的群体也称为孟德尔群体(Mendelian population)。群体的遗传结构变化主要体现在基因频率和基因型频率的变化,而这些变化又受基因突变、选择、近缘交配、隔离和迁移等因素的影响。研究群体的遗传结构及其变化规律,主要是应用数学手段研究群体的基因频率、基因型频率及其与某些因素的关系的学科称为群体遗传学(population genetics)。随着现代医学遗传学的逐渐发展,遗传流行病学(genetic epidemiology)也随之发展了起来,这是一门研究人类群体中各种遗传病致病基因的分布、频率、传递方式、变化规律及其各种影响因素的学科。

第一节　群体中的遗传平衡

一个群体所具有的全部基因或全部遗传信息称为基因库(gene pool)。一个个体所携带的基因只是群体基因库中的一小部分。在实际研究中,主要是探讨群体中某一对等位基因的情况,即了解这一对等位基因的频率及其变化规律,所以一般意义的基因库是指狭义的基因库。

一、基因频率和基因型频率

基因频率(gene frequency)是指群体中某一基因占该基因座上全部等位基因的比率,一般用小数表示。基因频率是一个相对值,反映了某一基因在群体中的相对数量。任何一个基因座上全部等位基因频率之和等于1。例如,一对等位基因A和a,基因A的频率就是基因A在基因A和基因a的总量中所占的比率。一般来说,显性基因的频率用 p 表示,隐性基因的频率用 q 表示,$p+q=1$。

基因型频率(genotype frequency)是指群体中某一基因型的个体占群体中个体总数的比率。任何一个基因座上全部等位基因所组成的基因型频率之和也等于1。例如,一对等位基因A和a在群体中可组成AA、Aa、aa三种基因型,基因型AA的频率就是AA个体占AA、Aa、aa三种基因型个体总数的比率。设基因型AA的频率为D,基因型Aa的频率为H,基因型aa的频率为R,则$D+H+R=1$。

对于共显性和不完全显性性状,群体中各种基因型的频率可通过群体表型调查得知,基因频率可根据其与基因型频率的关系计算出来。

假设在一由N个个体组成的群体中有一对位于常染色体上的等位基因A和a,在可能的三种基因型中,有n_1个AA,n_2个Aa,n_3个aa个体,则AA、Aa、aa三种基因型的频率为:$D=f(\text{AA})=n_1/N$

$$H=f(\text{Aa})=n_2/N$$

$$R=f(\text{aa})=n_3/N$$

$$D+H+R=1$$

常染色体每个特定的基因座上有两个基因,因此,每个AA个体带有两个A基因,每个Aa个体带有一个A基因和一个a基因,每个aa个体带有两个a基因,由N个个体组成的该群体公有$2N$个基因。根据基因频率的定义推出基因频率和基因型频率有如下关系:

$$P=f(\text{A})=(2n_1+n_2)/2N=D+\frac{1}{2}H$$

$$q=f(\text{a})=(2\text{n}_3+\text{n}_2)/2N=R+\frac{1}{2}H$$

利用这两个公式,可以很容易地通过基因型频率计算基因频率。

例如,MN血型是人类血型系统的一种,有一对共显性基因M和N控制。人群中有MM、NN和MN3种基因型,决定的表型分别为M血型、N血型和MN血型。在上海居民中,调查1788人的MN血型,其中397人是M型,861人是MN型,530人是N型。设MM、MN、NN三种基因型的频率分别为D、H、R,M、N基因的频率分别为p、q,则:

$$D=397/1788=0.2220$$

$$H=861/1788=0.4815$$

$$R=530/1788=0.2964$$

利用公式得:

$$P=D+\frac{1}{2}H=0.2220+0.2408=0.4628$$

$$q=R+\frac{1}{2}H=0.2964+0.2408=0.5372$$

对于完全显性的形状,显性纯合子和杂合子在表型上无法区别,不能通过群体表型调查得知各种基因型的频率,也不能利用上述公式计算基因频率。完全显性的等位基因频率,须利用遗传平衡定律计算。

二、Hardy－Weinberg定律

明确群体中的各表型频率、基因型频率与等位基因频率的分布和相互比例,在世世代

代的遗传中是否保持不变，对遗传流行病学的研究具有重要意义。1908 年英国数学家 Hardy 和德国医生 Weinberg 分别应用数学方法探讨了基因频率在群体中的演变规律，并获得了一致的结论，此结论被称为 Hardy - Weinberg 定律，也称为遗传平衡定律(law of genetic equilibrium)。Hardy - Weinberg 定律是遗传学中最基本的原理之一，它奠定了现代群体遗传学最重要的理论基础，其内容是：在一个大群体中，如果个体间随机婚配，没有突变，没有自然选择，没有大规模的个体迁移，群体中的基因频率和基因型频率在世代传递中保持代代不变。

如果一个群体达到了这种状态，就是一个遗传平衡的群体，未达到这种状态就是一个遗传不平衡的群体。遗传不平衡的群体只要经过一代随机婚配就可达到平衡。

假设在一个理想的群体中有一对等位基因 A 和 a，其频率分别为 p 和 q，因为一个基因座上只有两个基因，因此 $p+q=1$。该群体有 AA、Aa、aa 三种可能基因型，产生的配子有 A 和 a 两种，A 和 a 两种配子的频率就等于基因频率，分别为 p 和 q。群体中随机婚配可视为两性配子的随机结合，精卵随机结合得到子代各种基因型的频率(表 8 - 1)。

表 8 - 1　精卵随机结合子代基因型及其频率

		精子	
		A(p)	a(q)
卵	A(p)	AA(p^2)	Aa(pq)
子	a(q)	Aa(pq)	aa(q^2)

表 8 - 1 表明，子代中 AA 的频率为 p^2，Aa 的频率为 $2pq$，aa 的频率为 q^2，三种基因型之比为：AA∶Aa∶aa $=p^2:2pq:q^2$。子代基因 A 的频率 $=p^2+pq=p(p+q)$，等位基因 a 的频率 $=q^2+pq=q(q+p)$，与亲代相同。因此，子一代个体随机婚配，子二代的基因频率和基因型频率将不再变化。实际上无论经过多少代，基因型频率都保持不变，纯合子频率 = 基因频率的平方，杂合子频率 = 2 × 等位基因频率之积。每种基因型的个体数量可随群体大小而增减，但相对频率保持恒定。

在一个群体中，一对等位基因 A 和 a 构成的基因型 AA、Aa、aa 的相对比例保持不变，即 AA∶Aa∶aa $=p^2:2pq:q^2$，且 $p^2+2pq+q^2=1$[$(p+q)^2$的展开式]，那么这个群体是一个遗传平衡的群体，否则就是一个遗传不平衡的群体，$p^2+2pq+q^2=1$ 就是遗传平衡定律的数学表达式。遗传不平衡的群体只要经过一代随机婚配就可达到平衡。

三、遗传平衡定律的应用

(一)遗传平衡的判定

根据遗传平衡定律，对于某一群体的特定性状，只要求出群体的基因频率和基因型频率，就可以判定这个群体是否处于遗传平衡状态。原则是：首先根据群体中基因型的分布情况计算群体中的各种基因型频率，再计算群体的基因频率，然后计算遗传平衡状态下基因型频率的理论值，将实际的基因型频率与遗传平衡状态下基因型频率的理论值进行比

较,二者如果相等,就是遗传平衡群体,否则就是遗传不平衡的群体。

例一,在一个1 000人的群体中,某一特定基因座的一对等位基因A和a,有三种基因型AA、Aa、aa,其分布为:AA 360人,Aa 480人,aa 160人,判定该群体是否是遗传平衡群体。

首先计算三种基因型频率:

$$D=360/1\ 000=0.36$$
$$H=480/1\ 000=0.48$$
$$R=160/1\ 000=0.16$$

再计算基因频率:

$$P=D+\frac{1}{2}H=0.36+0.48/2=0.6$$

$$q=R+\frac{1}{2}H=0.16+0.48/2=0.4$$

然后根据遗传平衡定律计算遗传平衡状态下AA、Aa、aa三种基因型的频率:

AA的频率　$p^2=0.6^2=0.36$

Aa的频率　$2pq=2\times0.6\times0.4=0.48$

aa的频率　$q^2=0.4^2=0.16$

结果三种基因型频率的实际值和平衡状态时的理论值完全一样,说明该群体是遗传平衡群体。

例二,在某一随机的1200人的群体中,观察的基因型的分布如下:AA为720人、Aa为240人、aa为240人。判定该群体是否是遗传平衡群体。

计算基因型频率:

$$D=720/1\ 200=0.6$$
$$H=240/1\ 200=0.2$$
$$R=240/1\ 200=0.2$$

计算基因频率:

$$P=D+\frac{1}{2}H=0.6+0.2/2=0.7$$

$$q=R+\frac{1}{2}H=0.2+0.2/2=0.3$$

计算遗传平衡状态下基因型频率的理论值:

AA的频率　$p^2=0.7^2=0.49$

Aa的频率　$2pq=2\times0.7\times0.3=0.42$

aa的频率　$q^2=0.3^2=0.09$

实际的基因型频率与遗传平衡状态下基因型频率的理论值不等,说明该群体是一个遗传不平衡的群体。不过,只要经过一道随机婚配,该群体就会达到遗传平衡。

(二)基因频率的计算

1. 通过常染色体隐性遗传病计算基因频率　人类群体中许多遗传性状都处于遗传平衡状态。对于常染色体隐性遗传病来说,只有隐性纯合子才发病,群体发病率就是隐性纯

合子(aa)的基因型频率，就等于 q^2，所以通过调查常染色体隐性遗传病的群体发病率就可以计算出群体中的基因频率和各种基因型频率。

例如，苯丙酮尿症是一种常染色体隐性遗传病，在我国人群中的发病率为1/10 000，求致病基因和其正常等位基因的频率以及各种基因型的频率。

根据 Hardy - Weinberg 定律：

基因型 aa 的频率 $q^2 = 1/10\ 000$

致病基因 a 的频率 $q = \sqrt{1/10\ 000} = 0.01$

基因 A 的频率 $p = 1 - q = 1 - 0.01 = 0.99$

纯合子 AA 的频率 $p^2 = 0.99^2 = 0.98$

杂合子 Aa 的频率 $2pq = 2 \times 0.99 \times 0.01 \approx 0.02$

可以看出，尽管苯丙酮尿症的发病率很低，仅为1/10 000，但携带者的频率却高达1/50，他们的生存和婚配是致病基因遗传的重要原因。

对于罕见的隐性遗传病，患者(aa)的频率很低，p 近似于1，杂合子频率 $2pq$ 约为 $2q$，也就是说杂合子频率是致病基因频率的2倍，群体中携带者的数量远远高于患者，携带者与隐性纯合子患者之比为 $2pq/q^2 = 2/q(p \approx 1)$，群体中致病基因频率越低，携带者与患者的比率越高。

2. 通过常染色体显性遗传病计算基因频率　常染色体显性遗传病患者为显性纯合子(AA)和杂合子(Aa)，基因型频率分别为 p^2 和 $2pq$，所以群体发病率就是 $p^2 + 2pq$。群体调查得知发病率后，根据遗传平衡定律公式($p^2 + 2pq + q^2 = 1$)，可计算出隐性纯合子(aa)的频率 q^2，即正常表型的频率，进而计算出基因频率。但在实际计算时，一般采用近似的计算方法。由于致病基因的频率很低，患者为纯合子的可能性几乎为0，可以忽略不计，D 或者 p^2 等于0，发病率就等于杂合子的频率，即 $H = 2pq$。由于 p 值很小，q 接近于1，所以：

$$H = 2pq \approx 2p$$

$$P = \frac{1}{2}H$$

例如：丹麦某地区软骨发育不全性侏儒的发病率为1/10 000 = 0.000 1，求基因频率。

致病基因 A 的频率 $p = \frac{1}{2}H = \frac{1}{2} \times 0.000\ 1 = 0.00\ 005$。

正常基因 a 的频率 $q = 1 - p = = 1 - 0.00\ 005 = 0.99\ 995$。因此，对于常染色体显性遗传病来说，致病基因的频率等于群体发病率的1/2。

3. X 连锁基因频率的计算　在 X 连锁遗传中，男女之间存在 X 染色体的数量差异，X 染色体上某一特定的基因座的等位基因组成的基因型的分布在男女之间也存在差异(表8 - 2)。

对于 X 连锁基因，由于女性有两条 X 染色体，故其基因频率和基因型频率的分布同常染色体遗传相同；男性却不同，由于男性只有一条 X 染色体，所以基因型频率等于其相应的表型频率，也等于群体的基因频率。因此，通过调查男性的表型频率，就可以直接得出群体中的基因频率。如红绿色盲是一种 X 连锁隐性遗传病，某群体中男性发病率为7%，则该致病基因 X^b 在群体中的频率为：$q = 7\% = 0.07$，正常基因 X^B 频率为 $p = 1 - 0.07 = 0.93$，那么该群体中女性的3种基因型频率便为：

表 8－2　遗传平衡群体中 X 连锁基因的基因型及其频率

性别	基因型	基因型频率
女性	X^AX^A	p^2
	X^AX^a	$2pq$
	X^aX^a	q^2
男性	X^AY	p
	X^aY	q

X^bX^b频率 $=q^2=(0.07)^2=0.0049\approx0.005$

X^BX^b频率 $=2pq=2\times0.93\times0.07=0.13$

X^BX^B频率 $=p^2=(0.93)^2=0.865$

如果一种 X 连锁显性遗传病的群体发病率很低，则男性患者和女性患者的比例为 $p/(p^2+2pq)=1/(p+2q)$ 由于 p 很小，q 接近于 1，所以 $1/(p+2q)\approx1/2$，即 X 连锁显性遗传病的女性患者是男性患者的 2 倍；如果一种 X 连锁隐性遗传病的群体发病率很低，则男性患者和女性患者的比例为 $q/q^2=1/q$，女性携带者（$2pq\approx2q$）是男性患者（q）的 2 倍。

第二节　影响群体遗传平衡的因素

Hardy－Weinberg 遗传平衡定律的适用条件是无突变、无选择、无迁移、随机婚配、无限大的理想群体。由于突变和选择任何时刻都可以发生，人类自然群体也不可能是真正意义上的随机婚配，因此，自然界中并不存在这种理想群体，只有近似符合平衡条件的群体。上述的条件是影响群体基因频率的因素，他们的改变将打破遗传平衡。

一、突变

突变是自然界普遍存在的现象，各种基因总是以一定的频率发生着突变，称为自然突变率（spontaneous mutation rate）或突变率，通常用每代每一百万个基因中发生的突变数表示，即每代 $n\times10^{-6}$/基因。

基因通过突变成为其等位基因，这将影响到基因的频率及群体的遗传结构。通常将突变引起群体遗传结构改变的作用称为突变压力（mutation pressure）。基因突变是可逆的，即基因 A 可以突变为基因 a，基因 a 也可以回复突变为基因 A。在一个群体中，每一代有多少基因 A（或基因 a）突变为基因 a（或基因 A），既与突变率有关，也与基因频率有关。设基因 A 突变为基因 a 的突变率为 u，基因 a 突变为基因 A 的突变率为 v，则每一代中有 pu 或 $(1-q)u$ 的 A 基因突变成 a 基因，有 qv 的基因 a 回复突变为基因 A。若 $pu>qv$，基因 A 的频率将降低，基因 a 的频率将升高；若 $pu<qv$，基因 A 的频率将升高，基因 a 的频率将降低；若 $pu=qv$，基因 A 和基因 a 的频率将保持不变，处于遗传平衡状态。

在遗传平衡时：

$$pu=qv$$

$$(1-q)u=qv$$
$$u-qu=qv$$
$$u=qu+qv=q(u+v)$$
$$q=\frac{u}{u+v}$$

同理：$p=\frac{u}{u+v}$

由此可见，在仅有突变而无其他影响因素的情况下，基因频率由等位基因突变率 u 和 v 的差异所决定，等位基因的双向等量突变可以维持群体的遗传平衡。人类群体中一些中性突变，既无害处也无益处，其他影响因素的作用很不明显，就是以这样的方式维持遗传平衡。例如，人类对苯硫脲（PTC）的尝味能力，又位于5q15的T基因决定，突变纯合子tt只是失去了对PTC的尝味能力，既没有什么好处，也没有什么害处，所以属于中性突变。如果T突变为t的突变率 $u=0.9\times10^{-6}$/基因/代，t突变为T的突变率 $v=2.1\times10^{-6}$/基因/代，则PTC味盲基因t的频率 $q=0.9/(2.1+0.9)=0.30$。我国汉族人群中PTC味盲（tt）的频率为0.09，味盲基因t的频率为0.30，与理论值比较符合。

二、选择

（一）选择与适合度

自然状态下，生物群体中各种不同基因型个体的生存和生育能力有一定差别，适者生存，否则淘汰，这种存优去劣的过程称为自然选择（natural selection）。自然选择是自然界生物进化的基础。

选择是影响遗传平衡的重要因素，它主要通过增加或减少个体的适合度而影响群体的遗传平衡。适合度（fitness，f）是指在一定环境条件下，某种基因型的个体能够生存，并能把自己所拥有的基因传给下一代的能力。通常用在同一环境中不同个体间的相对生育率（fertility）来衡量适合度。适合度高的个体对环境的适应能力强，相对生育率高，能留下较多的后代；适合度低的个体对环境的适应能力弱，生育力低，后代则较少。

例如，丹麦在对软骨发育不全性侏儒患者的调查中发现，108名软骨发育不全性侏儒患者共生育了27个子女，而对照组的457名正常同胞却生育了582个子女。若以正常人生育力为1，软骨发育不全性侏儒患者的相对生育率（f）则为：

$$f=(27/108)/(582/457)=0.2$$

结果表明软骨发育不全性侏儒患者的相对生育率明显降低，即患者的适合度降低了，这说明了选择作用的存在。选择作用的大小，可用选择系数（selection coefficient，S）来表示。选择系数是指在选择的作用下降低了的适合度。如果把适合度看作个体将其基因传给后代的比例，那么选择系数就是个体的基因没有传给后代的比例，也就是被淘汰的比例。因此，$s+\mathrm{f}=1$，$s=1-f$。上例中软骨发育不全性侏儒患者的适合度 $f=0.2$，那么选择系数 $S=1-\mathrm{f}=1-0.2=0.8$。

（二）选择对基因频率的影响及突变率的计算

在人类群体中，选择对致病基因频率的改变和突变的作用方向往往相反，这两种相反

的作用可使群体的遗传结构在选择和突变之间保持动态平衡。

1. 选择对常染色体显性基因的作用 当选择对显性有害基因不利时，选择的作用比较明显，因为无论显性纯合子或杂合子都将受到选择的作用。假如一个群体中，显性基因A是有害的致病基因，其选择系数为 S，在选择的作用下，每一代基因A的频率改变为 $\triangle p$，$\triangle p$ 的数值由基因频率和选择系数决定。

由于 $p = D + \frac{1}{2}H$

所以
$$\begin{aligned}\triangle p &= S(D + \frac{1}{2}H) \\ &= S(p^2 + 2pq/2) \\ &= S(p^2 + pq) \\ &= Sp(p+q) \\ &= Sp\end{aligned}$$

通过选择，每一代有 Sp 的显性基因A被淘汰。由于 $p = \frac{1}{2}H$，所以每一代淘汰 $\frac{1}{2}H$ 基因A。当 $S=1$ 时，$\triangle p = p$，患者的适合度为0，其基因不能向后代传递，经过一代选择，基因A就会在群体中全部消失；当 $0 < S < 1$ 时，选择可使有害基因A的频率逐代降低，且选择系数(S)越大，A基因下降的速度越快。

然而在人类群体中，常染色体显性遗传病往往保持恒定的发病率，处于遗传平衡状态。似乎显性致病基因没有受到选择的作用。实际上这是由于选择和突变的作用达到了动态平衡，因选择作用淘汰的致病基因有突变补偿所致。因此，在一个遗传平衡的群体中，$v = Sp = S \cdot \frac{1}{2}H$。用这一公式可以计算显性基因的突变率。

例如，软骨发育不全性侏儒症是常染色体显性遗传病，且外显率近于100%，在丹麦哥本哈根的一项调查中知，在94 075名新生儿中，有10个是该病患儿，这样该病在哥本哈根的发病率 $H = 10/94\ 075$。已知患儿的适合度为0.20，群体中此致病基因的突变率为：

$$S = 1 - 0.20 = 0.8$$

$$v = S \cdot \frac{1}{2}H = 0.8 \times 1/2 \times 10/94\ 075 = 43 \times 10^{-6}/\text{代}$$

2. 选择对常染色体隐性基因的作用 当选择对隐性有害基因a不利时，选择的作用微小且缓慢。这主要因为由一对等位基因所决定的AA、Aa和aa 3种基因型个体中，只有纯合隐性aa个体受到选择的作用，杂合子Aa个体由于同纯合显性AA个体表型相同，而不受选择的影响。大多数隐性致病基因a存在于杂合子中。且a基因频率越低，其存在于杂合子中的概率相对越大(表8-3)，选择对它的影响就越小。所以即使a基因是致死性的也能以携带者的状态在群体中长期存在。例如，隐性基因a的频率 $q = 0.01$ 时，隐性纯合子的频率 $q^2 = 0.000\ 1$，而杂合子频率 $2pq$ 约为 $2 \times 0.01 = 0.02$，二者之比为1:200。也就是说，在10 000个个体中，只有1个纯合隐性个体受到选择的作用，但同时却有200个外观表现正常的杂合子个体，逃脱了选择的影响。

表 8－3 人类几种隐性遗传病的基因频率

病名	群体	基因频率 (q)	隐性纯合子频率 (q^2)	杂合子频率 ($2pq$)	杂合子与隐性纯合子之比
白化病	挪威	0.01	1/10 000	1/50	198:1
苯丙酮尿症	美国	0.006 3	1/25 000	1/80	314:1
胱氨酸尿症	英国	0.005	1/40 000	1/100	400:1
半乳糖血症	美国	0.003 2	1/100 000	1/159	630:1
尿黑酸尿症	英国	0.001	1/1 000 000	1/500	2 000:1

尽管选择对隐性有害基因作用微小，使隐性基因的频率降低缓慢，但理论上隐性有害基因最终会在群体中消失。然而，实际上人类群体中隐性遗传病的致病基因频率却保持相对稳定。这是群体中正常的显性基因发生突变（A→a），补偿逐代消失的隐性致病基因所致。因此，在一个遗传平衡的群体中，A 基因突变为 a 的突变率等于 a 基因在选择作用下降低的基因频率。即：若群体中隐性纯合子 aa 的频率为 q^2，其选择系数为 S，则在选择作用下，每一代中将有 Sq^2 的隐性有害基因被淘汰，所以：$u = Sq^2$。当 $S = 1$，即隐性纯合体致死时，突变率就等于发病率。据此，知道 S 和 q 后，就可以推算突变率。

例如，苯丙酮尿症（PKU）在我国人群中的发病率为 1/16 500（$q^2 = 0.00\,006$），已知该病患者的适合度 $f = 0.15$，苯丙酮尿症的基因突变率为：

$$S = 1 - f = 1 - 0.15 = 0.85$$

$$u = Sq^2 = 0.85 \times 0.00\,006 = 0.000\,051 = 51 \times 10^{-6}/\text{代}$$

3. 选择对 X 连锁隐性基因的作用　当选择作用对 X 连锁隐性基因不利时，男性患者（X^bY）和女性患者（X^bX^b）都将受到选择的影响。若致病基因为纯合致死性的，一代以后，这两种患者都将从群体中被淘汰。然而群体中女性携带者（X^BX^b）频率几乎等于致病基因频率的 2 倍，但由于其表型正常而免受选择的影响。又由于致病基因的频率往往很低，女性患者（X^bX^b）的频率更低，可以忽略不计，所以只有男性患者受选择影响。男性只有一条 X 染色体，而女性有两条 X 染色体，从整个群体来看，男性群体所拥有的 X 连锁基因占整个群体的$\frac{1}{3}$。在选择作用下，整个群体每一代有$\frac{1}{3}Sq$ 的 X 连锁隐性有害基因被淘汰。在遗传平衡的群体中，被淘汰的致病基因由新的突变基因补充，所以：$u = \frac{1}{3}Sq$。

例如，甲型血友病是一种 X 连锁隐性遗传病，男性发病率约为 0.00 008，适合度 $f = 0.29$，选择系数 $S = 0.71$，则甲型血友病的基因突变率为：

$$u = \frac{1}{3}Sq = 1/3 \times 0.71 \times 0.00\,008 = 19 \times 10^{-6}/\text{代}$$

（三）选择压力的变化对遗传平衡的影响

选择引起群体遗传结构改变的作用称为选择压力（selective pressure）。当选择压力发生变化时，群体的遗传结构也会随之改变。选择压力的变化分为增强和降低两个方面。

1. 选择压力的增强　对于常染色体显性遗传病，选择压力增强，可使群体中致病基因

的频率降低。且选择压力越强，选择系数越高，引起的基因频率变化越明显。如果患者(Aa)的适合度为0，选择系数 $S=1$，群体中致病基因(A)一代后便会在群体中消失。对于常染色体隐性遗传病，选择压力的改变对其影响却很小，即使致病基因是致死性的，选择也只能对隐性纯合子(aa)起作用，多数隐性基因以杂合方式在群体中存在。选择压力的增强，虽然也可使群体中隐性致病基因的频率降低，但降低速度缓慢，作用不明显。

2. 选择压力降低　选择压力降低也称为选择放松(relaxation of selection)。随着医学的进步，许多以前不能治疗的遗传病已可以治疗或可通过治疗使患者寿命延长，并可婚育，这样就使选择的作用降低或放松，群体中遗传病的发病率将发生改变。

对于常染色体显性遗传病，选择压力降低，可使群体中致病基因的频率迅速升高。如果致病基因是致死性的，无医疗保护时，一代以后，致病基因便会消失，群体中的发病率完全由突变率来维持。但如果医疗保护水平提高，患者被治愈，即在完全放松选择状态下，经过婚育，一代以后该病发病率将增加一倍，并可出现逐代递增的趋势，对群体遗传结构变化的影响相当明显。有资料表明，临床中遗传型视网膜母细胞瘤就已出现这种趋势。

选择放松对隐性遗传病的影响很微弱，即使是致死性突变在选择完全放松状态下，其发病率的上升也非常缓慢。例如，群体中苯丙酮尿症的发病率约为1/10 000，基因频率 $q=0.01$，突变率为 50×10^{-6}/代。此病在新生儿期就可被筛检出来，并能从早期采取食物疗法，使患儿摆脱苯丙酮酸的影响，像正常儿童一样生长发育。假设被治愈患者成人后，生育力与正常人相同，即在完全选择放松状态下，致病基因频率也要经过200代才能增加一倍。若每一代相隔25年，那么要经过5 000年，该致病基因的频率才上升一倍。所以对常染色体隐性遗传病，即使选择完全放松，对群体遗传结构变化的影响也不明显。

虽然选择放松有增加遗传负荷的趋势，但由于选择放松大都表现在对某些隐性遗传病的防治中，所以，群体遗传负荷的增长相当缓慢，同时，随着分子生物学的飞速发展，基因治疗等先进医疗技术走向临床成为可能，遗传病的防治也会有很大突破，群体遗传负荷一定会在未来高新医疗技术的应用中逐渐降低。

(四) 选择与平衡多态

一个群体中只要等位基因存在，就会有两种或者两种以上的基因型和相应的表型。然而，突变表型是基因突变产生的，其频率很低，由于选择的作用，突变表型的存在可能是暂时的。但有一种情况，一个群体中同一基因座上的两种或两种以上的等位基因频率，其中最低的也远远高于仅靠突变所能维持的基因频率，并可以维持很多代不变，称之为平衡多态。除了突变之外，一定有其他的补偿机制来维持这些等位基因，群体才能保持平衡。选择有时也可以维持群体的平衡多态。

例如，非洲是镰形细胞贫血症与恶性疟疾高发区，黑人中镰型细胞贫血病的发病率较高。致病基因HbS与正常基因HbA的频率分别为0.2与0.8，并保持平衡状态。群体中纯合患者(HbSHbS)的频率可高达4%，通常他们在成年前就死亡，HbS也随之被淘汰，不会传给后代。但这种现象并没有引起群体中两种基因频率分布的改变。这主要是由于有镰形细胞性状的杂合子个体(HbAHbS)对恶性疟原虫的抵抗能力较强，恶性疟疾流行时，选择对于他们具有优势。有统计资料证明，杂合子女性的生育率高于正常女性，其总体适合度也高于正常人(HbAHbA)，这就弥补了由隐性纯合子患者死亡而丧失了的HbS基因，从而使群体保持平衡多态。

三、迁移

迁移(migration)也是改变群体基因频率的因素。如果移居群体和接受群体某等位基因频率不同,则接受群体的基因频率将发生改变。改变的大小取决于:①两个群体间该等位基因频率的差异,差异越大,改变就越大;②每代移入个体的数量。小群体移入大群体影响小,大群体移入小群体影响大。这种两个群体由于移民和通婚而使移入的新基因在接受群体中的扩散,基因频率差别的缩小或逐渐趋于消失,以及因此而造成的大群体基因频率逐渐改变的现象,称为基因交流(gene flow)。

基因交流可导致群体之间的基因频率呈现地理梯度。通常在两群体居住交界附近,因交流频繁,基因频率差别较小。两群体越远离边界,基因交流就越小,基因频率差别就越大。根据这一原理,如果群体普查中发现某基因频率呈地理梯度分布,则可推测群体间发生了基因交流。

例如,欧洲和西亚白人的 PTC 味盲频率为 36%,味盲基因(t)频率为 $p=0.6$;中国汉族人味盲频率为 9%,$p=0.3$。我国宁夏、甘肃一带聚居的回族人群中,味盲频率约为 20%,$p=0.45$。这可能是自汉唐以来,西亚的波斯人沿丝绸之路到长安进行贸易,以后又在沿途定居并与汉族人通婚逐渐形成的。

再如,ABO 血型的 I^B 基因频率在我国和东亚最高,为 25% ~30%。俄罗斯中部、阿富汗、巴基斯坦为 20% ~25%,苏联东部为 15% ~20%,再往西到土耳其、巴尔干半岛为 10% ~15%,东欧和北欧为 5% ~10%,法国与西班牙交界处则仅为 0 ~5%。有人认为这种 I^B 基因频率呈地理梯度分布与我国元朝蒙古族向西征伐移民可能有关。然而,如果有移居,两群体间不通婚,不发生基因交流,则两群体可长期保持各自的遗传结构不变。例如匈牙利的吉卜赛人是 15 世纪由印度移入的,由于其不与异族通婚,至今其 ABO 血型基因频率仍与周围群体不同。

四、遗传漂变

在一个非常大的群体中,不同基因型个体所生子女的数目若有波动,对基因频率影响不大。但在小群体中,这种影响则比较明显,可造成该群体中基因频率较大幅度的变动,甚至会导致某些等位基因在群体中消失,而另一些等位基因在群体中固定下来,从而使群体的遗传结构发生改变,这种小群体中由机会或偶然事件造成的基因频率的随机波动称为随机遗传漂变(random genetic drift),简称遗传漂变。遗传漂变是影响小群体遗传结构的重要因素。例如,北美印第安人群中,ABO 血型系统的 I^A 基因的频率为 0.018,I^B 基因的频率为 0.009,i 基因的频率为 0.973;O 型血者占 94.6%,A 型血者占 3.6%,B 型血者占 1.8%,AB 型血者占 0。但是,在一个称作 Blackfeet 的印第安人小群体中,基因 I^A 的频率高达 0.5,高于其他任何印第安人的群体。

小群体的形成一般是由于社会因素、自然因素或地理因素造成的,小群体不但人数少,并与总人群隔离。假定在小群体中有一对等位基因 A 和 a,A 基因频率很高,a 基因频率很低,在隔离的小群体中就可能会因机会而造成绝大多数人具有 A 基因,仅极少数人

具有 a 基因。如果恰好少数具有 a 基因的人未能生育,或虽能生育却未将 a 基因传给孩子(亲代为杂合体 Aa 时,子代得到 a 的机会只有 1/2),那么若无新的突变,a 基因很快便会从隔离人群中消失,从而造成小群体中的基因频率随机波动。

遗传漂变对基因的弃留不同于选择,它对有利的基因、有害的基因和既无利也无害的"中性基因"作用都一样。遗传漂变的速度取决于群体的大小。群体越小,漂变的速度越快,甚至一代后即可出现某种基因的固定或消失;群体越大,漂变速度越慢,甚至可达到遗传平衡。

当一个新的群体只有少数个体建立起来时,他们的基因频率就决定了其后代中的基因频率,这种效应称为建立者效应(founder effect)。虽然群体随后可以增大,但群体的基因库源自于建立时存在的基因。建立者效应是一种极端的遗传漂变形式,它可能导致某些遗传病或异常性状在某个小群体中表现频率很高。

例如,血卟啉病是一种非常罕见的显性遗传病,但在南非,却有高达 1% 的居民携带这种基因,据调查这些南非移民有共同的祖先,他们都是 17 世纪在好望角市结婚的一对荷兰夫妇的后裔。又如太平洋中加罗林群岛的 Pingelap 岛居民中,有 5% 的人患先天性全色盲(bb),此病是常染色体隐性基因决定的。据调查,该岛在 18 世纪末遭受过一次强台风袭击,造成岛上大部分居民死亡,只剩下 30 人。这 30 人形成了现在的小群体。根据 Hardy - Weinberg 平衡定律可知,现存小群体中,$q = 0.22$;$p = 0.78$;$2pq = 0.34$。

然而,在这 30 个建立者中,最初可能只有某一个人是携带者(Bb),此时的全色盲基因 b 的频率为 $q = 1/60 = 0.0167$。经过若干代隔离状态的近亲繁殖,q 上升为 0.22。

有人用计算机推算一个 25 人的小群体中,当基因 A 和基因 a 的频率各为 0.5 时,经过 42 代的随机婚配,基因 A 即可固定下来,而等位基因 a 则消失。如果是在一个 150 人的群体中,当基因 A 和基因 a 的频率各为 0.5 时,即使经 100 代的随机婚配,基因 A 和基因 a 都不会固定,也不会消失。如果在一个 2 500 人的群体中,基因 A 和基因 a 的频率在每一代中的波动都很小,基因 A 和基因 a 的频率在每一代中的波动都很小,等位基因 A 和基因 a 都永远不会固定和消失。

五、近亲婚配

Hardy - Weinberg 的遗传平衡定律是以随机婚配为前提的。在实际的人类群体中,受地域、民族、习俗、宗教和人类活动范围等因素的影响,很难实现随机婚配。在某些隔离地区、少数民族以及一些小的群体,往往存在着近亲婚配现象。近亲婚配表面上不直接影响群体的基因频率,但可以增加群体中纯合子的比例,降低杂合子的数量,导致隐性遗传病发病率增高。隐性遗传病患者面临选择作用,最终影响后代的基因频率。所以在小群体中,近亲婚配也是影响群体遗传结构的重要因素。

(一) 近亲婚配的形式

近亲婚配是指在 3 ~ 4 代之内有共同祖先的个体之间的婚配。由于近亲个体之间可能带有同一祖先传递下来的同一基因,近亲婚配可明显增高常染色体隐性遗传病的发病率。

群体中近亲婚配有多种形式,这主要取决于婚配双方的共同祖先有几个或哪一代。如果共同祖先有两个,都是祖父辈,那么这对夫妻是表亲或堂亲结婚;如果共同祖先只有

一个，而且是曾祖一辈，那么这对夫妻是隔山从表亲或堂亲结婚。目前我国近亲婚配的形式主要有：表亲婚配、隔代表亲婚配、从表亲婚配、隔山表亲婚配和隔山从表亲婚配等（图8－1）。

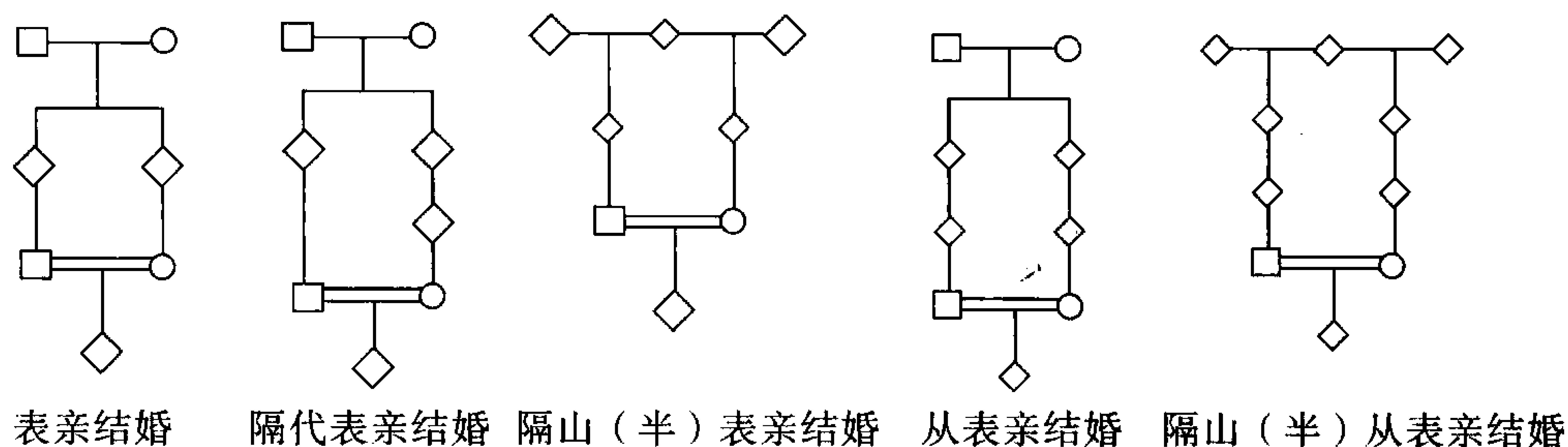


图8－1 常见的几种近亲婚配形式

（二）近婚系数

1. 近婚系数的概念　近婚系数（inbreeding coefficient，F）是指近亲婚配后，其子女从婚配双方得到祖先同一基因的概率。由于婚配双方是近亲关系，他们有可能从同一祖先得到同一基因，婚后又可能将同一基因分别传给他们的子女，这样就可使祖先的某一基因在他们的后代中纯合。如果纯合的是常染色体隐性遗传病的致病基因，那么后代就要患病。近婚系数的大小反映婚配双方亲缘关系的亲近程度。近婚系数的准确推算，对观察群体中基因频率、基因型频率的变化以及临床遗传咨询等十分重要。

2. 近婚系数的计算

（1）常染色体基因的近婚系数　同胞兄妹婚配是极罕见的事件，为了便于说明问题，我们先计算同胞兄妹的近婚系数。假如一对同胞兄妹 B_1 与 B_2 婚配，其父母分别为 P_1 与 P_2（图8－2）。设 P_1 有一对等位基因 A_1A_2，P_2 有一对等位基因 A_3A_4，那么任何一个等位基因在 B_1 与 B_2 的子女 S 处纯合（A_1A_1、A_2A_2、A_3A_3、A_4A_4）的总概率便是同胞兄妹的近婚系数（F），以 A_1 基因的传递过程为例：P_1 可通过 B_1 或 B_2 两个途径将 A_1 传给 S，使其成为纯合子（A_1A_1）。首先，A_1 从 P_1 传到 B_1 的概率是 1/2，从 B_1 传到 S 的概率也是 1/2；其次，A_1 从 P_1 传到 B_2 的概率为 1/2，再从 B_2 传到 S 的概率还是 1/2，所以，整个传递过程需要经过 4 个步骤。因每一步传递的概率都为 1/2，所以 4 步的总概率为 $1/2\times1/2\times1/2\times1/2=(1/2)^4$，同理可知 S 成为纯合子 A_2A_2、A_3A_3 和 A_4A_4 的概率都是 $(1/2)^4$。这样，S 为纯合子 A_1A_1、A_2A_2、A_3A_3、A_4A_4 的总概率为 $4\times(1/2)^4=1/4$。因此，同胞兄妹的近婚系数 $F=4\times(1/2)^4=1/4$。其他一级亲属的近婚系数都是 1/4。

二级亲属的近婚系数计算过程基本同上。假设舅甥女（或姑侄）之间的近亲婚配（图8－3）。P_1 和 P_2 的基因经 B_1 传给 S 需要 2 步，经 B_2 传给 S 则需要 3 步。因此基因 A_1 需要经过 5 步传递才能使 S 的基因型为 A_1A_1。其他纯合基因型：A_2A_2、A_3A_3 和 A_4A_4 也同样如此，因此，二级亲属的近婚系数 $F=4\times(1/2)^5=1/8$。

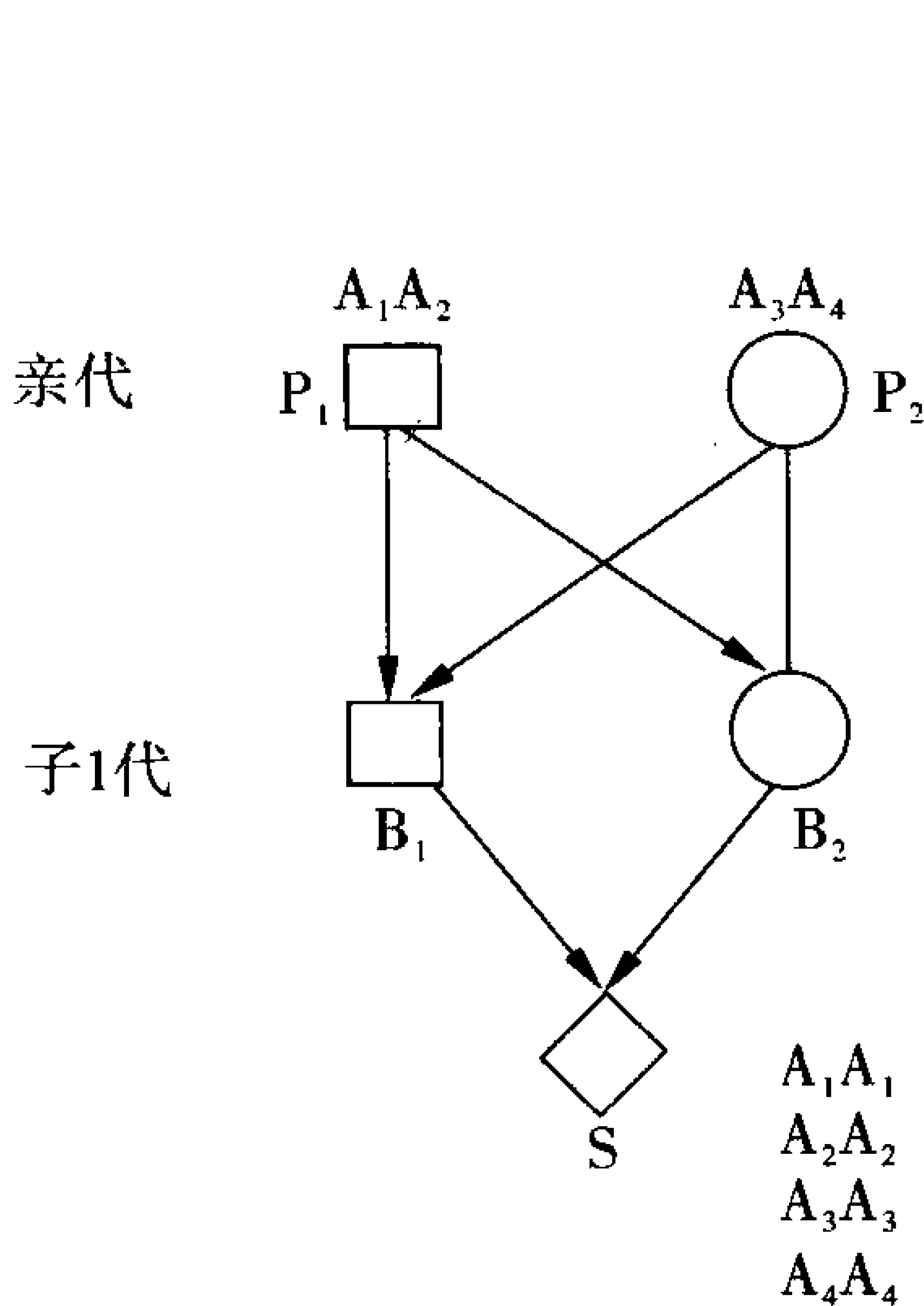


图 8－2　同胞兄妹婚配基因的传递

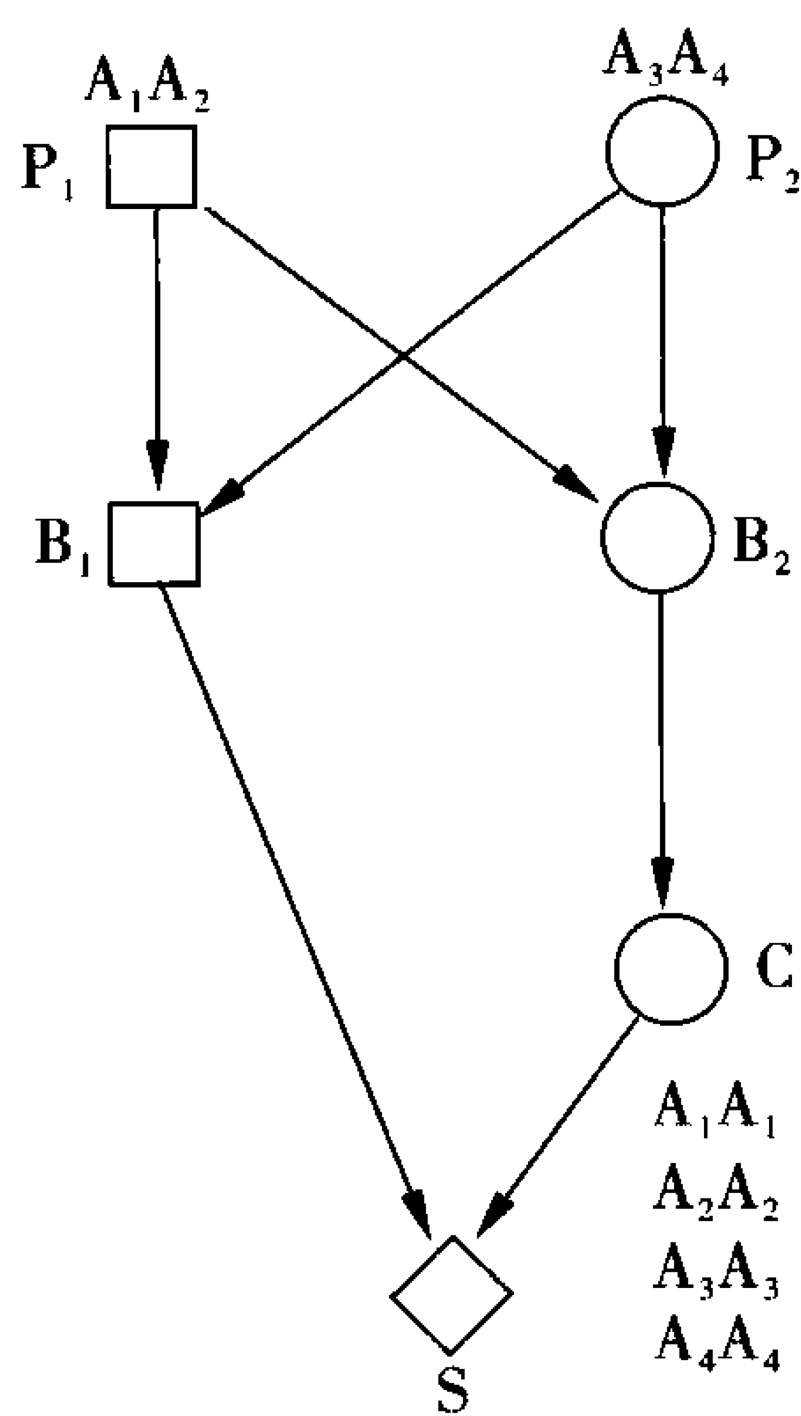


图 8－3　舅甥女婚配基因的传递

C. 甥女

以姨表兄妹婚配为例说明三级亲属近婚系数的计算（图 8－4）。C_1、C_2为表兄妹，P_1、P_2是其共同的祖先。设其外祖父（P_1）的常染色体上有一对等位基因 A_1A_2，其外祖母（P_2）相应的位点上也有一对基因 A_3A_4，S 为 C_1、C_2的子女。各基因在 S 纯合（A_1A_1、A_2A_2、A_3A_3、A_4A_4）的概率的推算过程应为：A_1基因从 P_1传给 B_1的概率为 1/2，再从 B_1传给 C_1的概率也是 1/2，最后 C_1将 A_1传给子女 S 的概率仍为 1/2；另一方面，A_1基因也可从 P_1传给 B_2，其概率为 1/2，再从 B_2将 A_1传给 C_2的概率也为 1/2，最后 C_2将 A_1传给子女 S 的概率还为 1/2。因此 S 成为纯合子 A_1A_1，需要经过 6 步的传递。由于每一步传递的概率都为 1/2，所以 6 步的总概率等于 $1/2\times1/2\times1/2\times1/2\times1/2\times1/2=(1/2)^6$，同理，S 从 P_1得到 A_2A_2、从 P_2处得到 A_3A_3、A_4A_4的概率都是$(1/2)^6$，所以，三级亲属的近婚系数 $F=4\times(1/2)^6=1/16$。

如果是二级表兄妹（从表兄妹）婚配（图 8－5），祖先的任何一个基因经过两个途径共 8 步的传递，每步的概率均为 1/2，最后使 S 成为纯合子：A_1A_1、A_2A_2、A_3A_3、A_4A_4，其概率都是$(1/2)^8$，所以五级亲属的近婚系数 $F=4\times(1/2)^8=1/64$。

半表兄妹（隔山表兄妹）的近婚系数（图 8－6），因为他们只有一个共同的祖先（P_1），一个共同的祖先的一个基因座上只有两个基因，每个基因经两个途径都需传递 6 步才能使 S 成为纯合子，所以半表兄妹的近婚系数 $F=2\times(1/2)^6=1/32$，

（2）X 连锁基因的近婚系数　由于女性有两个 X 染色体，因此近亲婚配时，只有女儿有可能形成纯合子，儿子则不能形成，所以 X 连锁基因只计算女儿的 F 值即可。另外，由于父亲的 X 连锁基因必定传给女儿，所以此时的概率为 1，在统计基因传递步骤时，可不计此步；相反，因男性的 X 连锁基因不传给儿子，故此时概率为 0，基因的传递到此中断。此时将出现某种基因不能在下一代纯合的现象。而母亲的 X 连锁基因向后代传递的规律和常染色体上的基因一样，传给子女的概率都为 1/2，因此，X 连锁基因近婚系数的计算与常染色体基因有所不同。

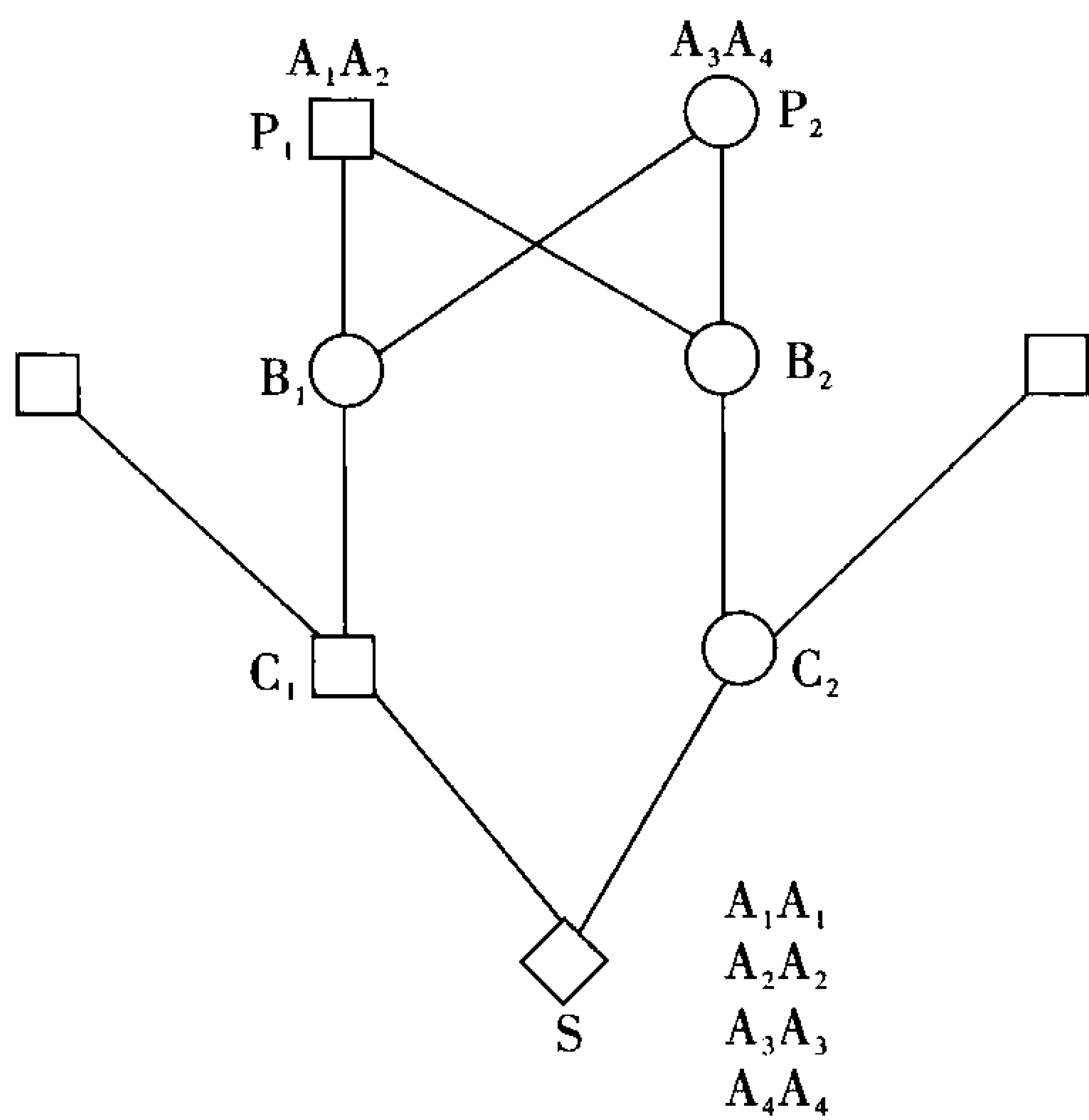


图 8－4　表兄妹婚配基因的传递

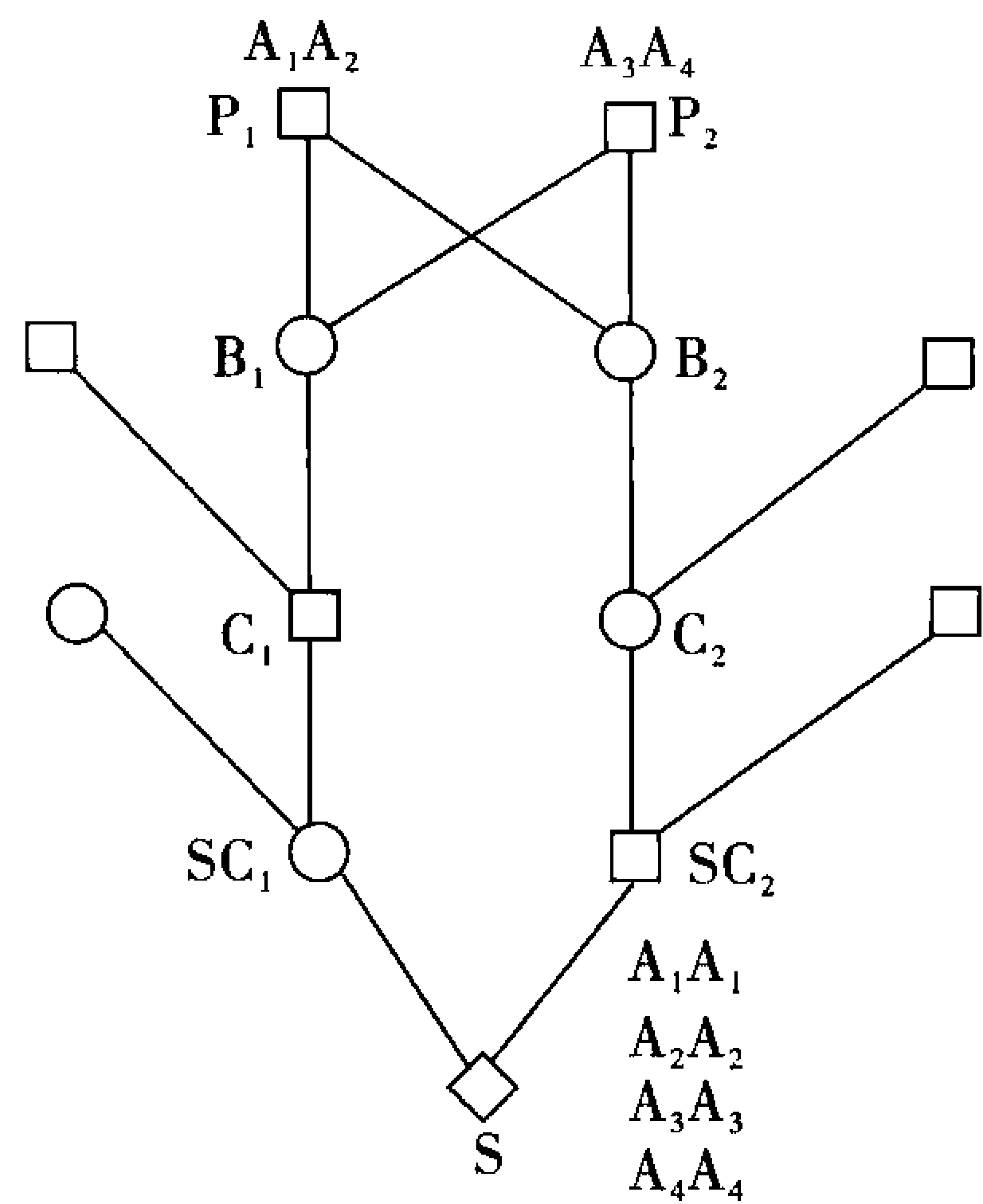


图 8－5　二级表兄妹婚配基因的传递

在姨表兄妹婚配中(图 8－7)，P_1的 X_1基因使 S 成为纯合子(X_1X_1)，需要经过两条途径共 6 步的传递，即经 B_1、C_1传至 S 和经 B_2、C_2到 S。由于 $P_1 \to B_1$、$C_1 \to S$ 以及 $P_1 \to B_2$三步的传递概率为 1，所以 X_1使 S 处形成纯合子(X_1X_1)的概率为：$1^3 \times (1/2)^3 = (1/2)^3$；$P_2$的 X_2和 X_3基因到 S 的传递路线都为两条途径各 6 步，其中 $C_1 \to S$ 的传递概率都为 1，其他 5 步的传递概率都为 1/2，所以 X_2和 X_3在 S 纯合的概率都是：$1 \times (1/2)^5 = (1/2)^5$。因此，姨表兄妹 X 连锁基因的近婚系数为：$F = (1/2)^3 + 2 \times (1/2)^5 = 3/16$。

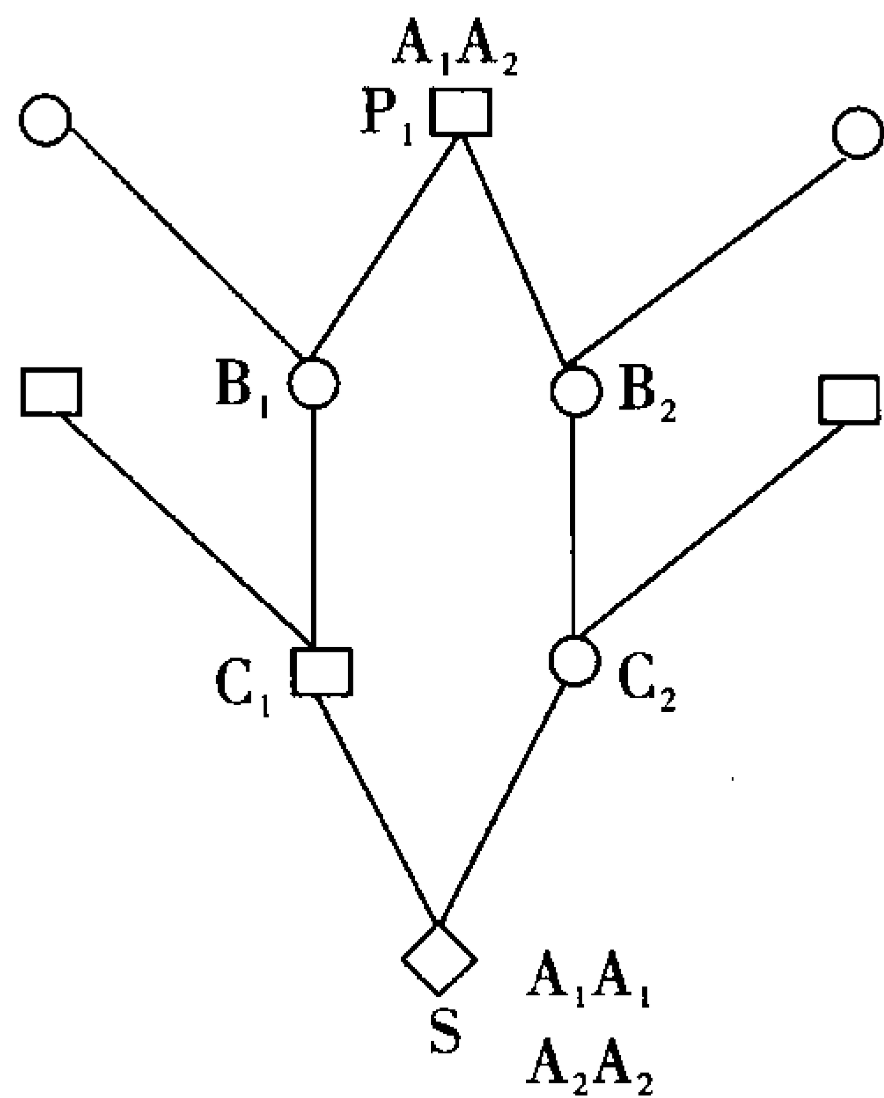


图 8－6　半表兄妹婚配基因的传递

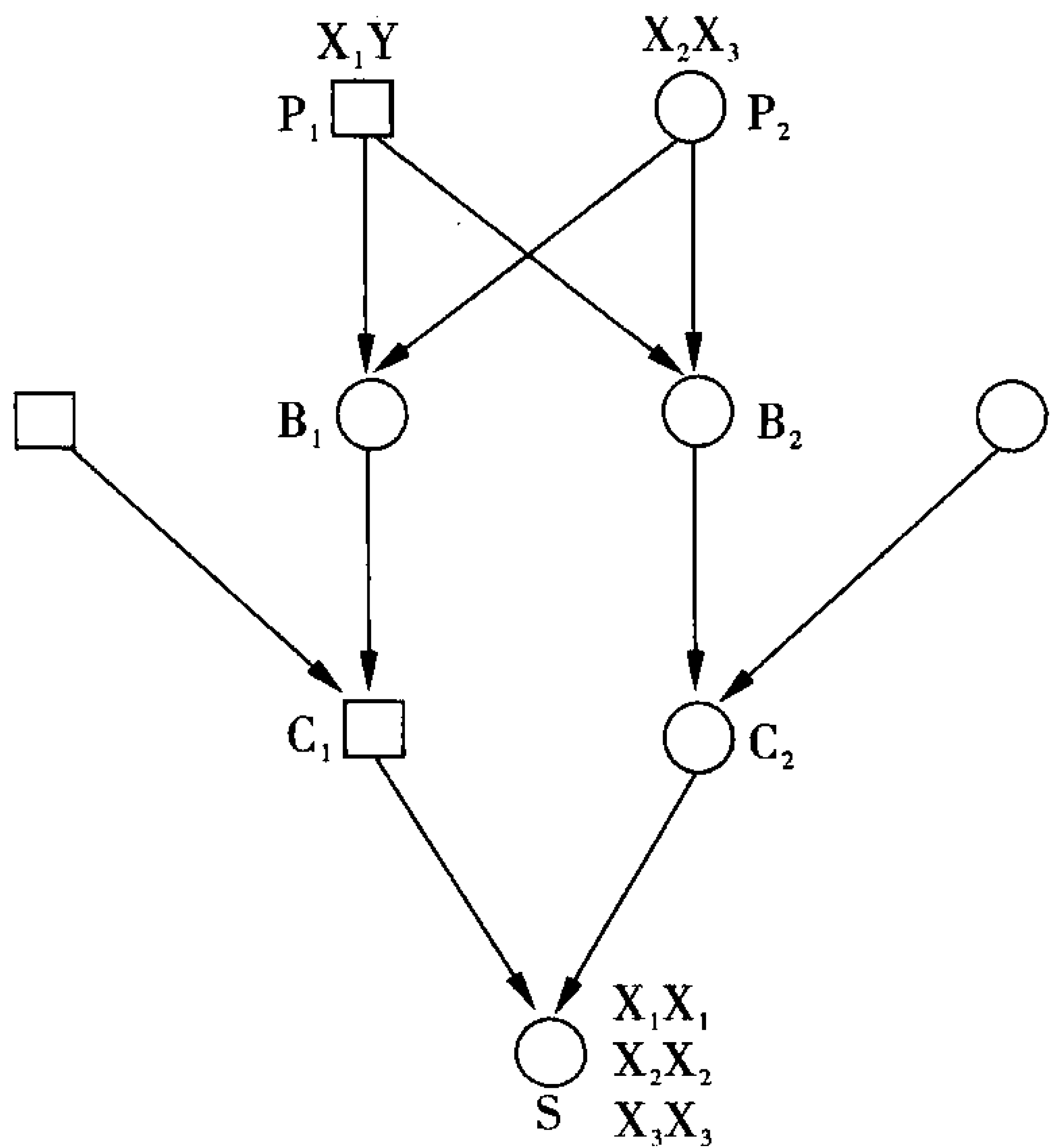


图 8－7　姨表兄妹婚配 X 连锁基因的传递

如果是舅表兄妹婚配(图 8－8)，尽管 P_1的 X_1基因可以通过 B_1、C_1传给 S，但 P_1的 X_1基因不能通过 B_2传给 S，所以 S 不可能成为 X_1X_1纯合体。P_2的基因 X_2与 X_3各经 6 步传递可使 S 形成纯合子，但其中 $C_1 \to S$ 和 $B_2 \to C_2$两步的传递概率都为 1，所以舅表兄妹 X 连

锁基因的近婚系数为：$F = 2 \times (1/2)^4 = 1/8$。

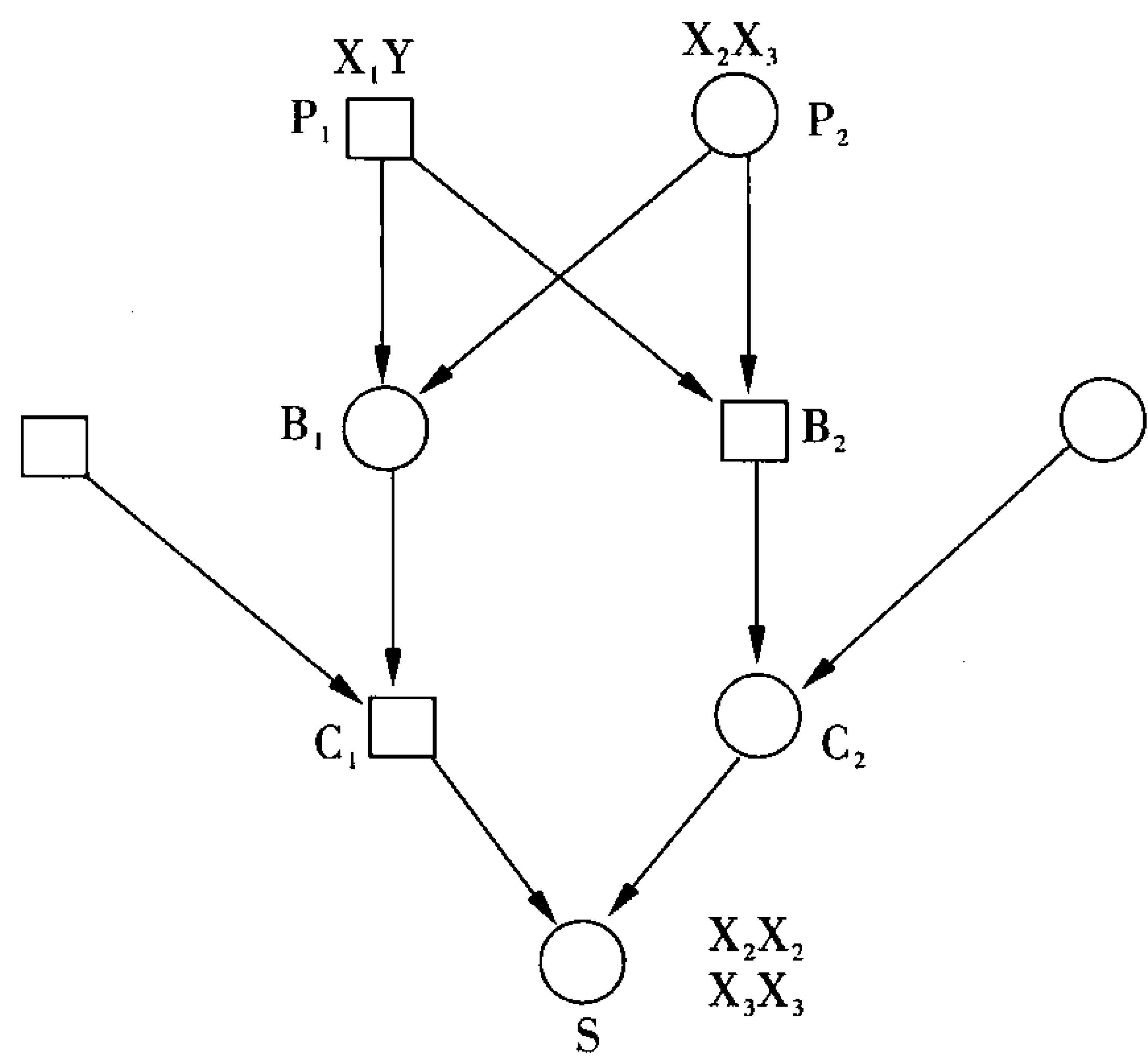


图 8-8　舅表兄妹婚配 X 连锁基因的传递

姑表兄妹婚配时（图 8-9），由于 X_1 基因从 $P_1 \to B_1$ 的传递路线不通，X_2 和 X_3 基因从 $P_2 \to B_1$ 后，再从 $B_1 \to C_1$ 的传递路线也中断，3 个 X 连锁基因在 S 都无纯合的机会，所以姑表兄妹 X 连锁基因的近婚系数 $F = 0$。

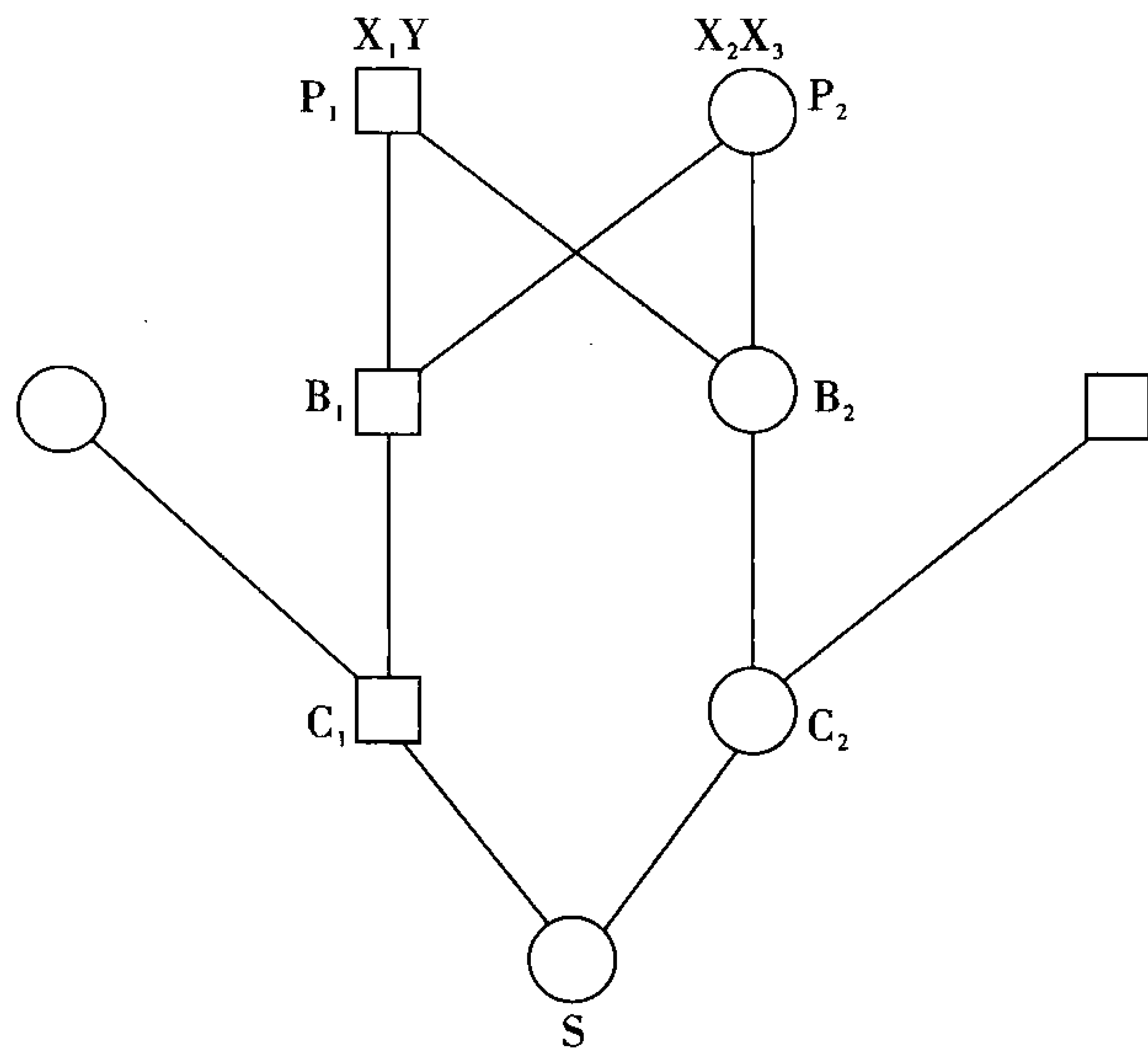


图 8-9　姑表兄妹婚配 X 连锁基因的传递

堂兄妹婚配时（图 8-10），同姑表兄妹婚配一样，由于 X 染色体不能从男性传给男性，所以堂兄妹 X 连锁基因的近婚系数 $F = 0$。

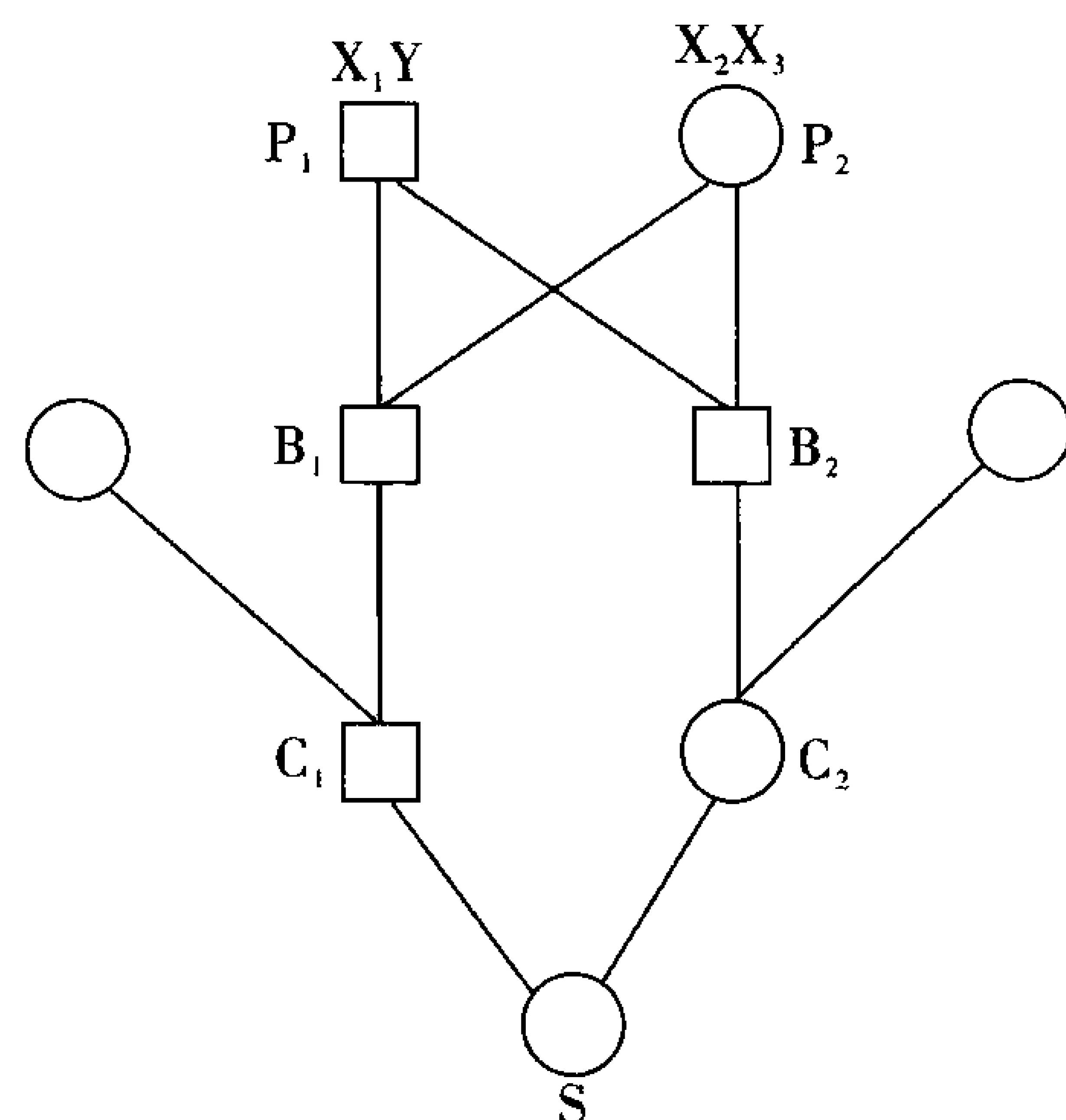


图 8-10 堂兄妹婚配 X 连锁基因的传递

对于常染色体基因来说,三级亲属的近婚系数相同,都是1/16。而对X连锁基因,三级亲属的近婚系数各不相同。仅就X连锁基因来看,姨表兄妹婚配或舅表兄妹婚配比姑表兄妹婚配和堂兄妹婚配危害要大。

(三)平均近婚系数

以上从个体角度探讨了近婚者后代从同一祖先获得相同基因成为纯合子的可能性的大小。若从群体角度探讨,则需计算平均近婚系数(average inbreeding coefficient,a)。a 值可用公式计算:

$$A = \sum (M_i \times F_i)/N$$

公式中的 M_i 为某种类型的近亲婚配数,F_i 为相应近亲婚配的近亲系数,N 为群体中婚配总数。

例如,在调查某村庄近亲婚配情况时了解到107对夫妇中,有6对属于表兄妹婚配,8对为从表兄妹婚配,其他都为非近亲婚配,已知表兄妹 $F = 1/16$,从表兄妹 $F = 1/64$,此群体平均近婚系数为:

$$a = (6 \times 1/16 + 8 \times 1/64)/107 = 0.00467(0.467\%)$$

平均近婚系数反映了一个群体近亲婚配的情况和近亲婚配的危害程度。一般认为,群体平均近婚系数值达1%以上时,为较高水平。平均近婚系数的大小与地理环境、文化程度、宗教信仰或民族习俗有关。在发达国家开放性社会中此值较低,一些有特殊婚配风俗的地区或一些相对隔离的地区此值较高(表8-4)。

(四)近亲婚配的危害

近亲婚配的危害主要表现在使下一代隐性纯合子患者的频率明显增高。近亲婚配所生子女是隐性纯合子的原因有两种:一是由于父母近亲婚配从不同途径得到共同祖先的同一基因;二是从不同的祖先或同一祖先的不同的同源染色体得到相同的基因。在第一种情况下,基因a的频率为 q,近婚系数为F,子代中隐性纯合子(aa)的概率为 Fq;在第二种情况下,子代中隐性纯合子(aa)的概率为 $(1-F)q^2$。两种情况合并计算,近亲婚配子

代中隐性纯合子的概率为：$Fq+(1-F)q^2=Fq+q^2-Fq^2=q^2+Fq(1-q)=q^2+Fpq$。比随机婚配子代中隐性纯合子的频率增加了 Fpq。

表 8－4　一些群体的近婚系数和平均近婚系数

群体	近亲结婚率(%)	平均近婚系数
美国	0.11	0.000 08
日本	8.16	0.004 0
法国	0.67	0.000 23
意大利	1.90	0.000 70
南印度	39.37	0.028 35
埃及	75.76	0.033 35
彝族(四川)	14.6	0.009 13
回族(甘肃)	9.70	0.004 94
汉族(北京、湖北)	1.40	0.000 665

近亲婚配的有害效应大小与近婚系数(F)和群体中隐性致病基因的频率(q)有关。在一个群体中，近亲婚配子女中隐性致病基因纯合子的概率与随机婚配子女中隐性致病基因纯合子的概率之比为$(q^2+Fpq)/q^2=1+Fp/q$，该式反映了近亲婚配导致隐性遗传病的相对风险(或相对比例)。可以看出，近亲婚配导致隐性遗传病的相对风险总是大于1，且近婚系数越大，群体中致病基因频率越低，近亲婚配导致隐性遗传病的相对风险越高。所以，愈是罕见的隐性遗传病，病儿出自近亲婚配的概率愈大(表 8－5)。

表 8－5　表亲婚配和随机婚配生出隐性纯合子的频率

基因频率 (q)	随机婚配子女隐性纯合子频率 (q^2)	表亲婚配子女隐性纯合子频率 ($q^2+pq/16$)	增高值 $pq/16$	两者之比 $(q^2+pq/16)/q^2$
0.20	0.04	0.05	0.01	1.25
0.10	0.01	0.015 625	0.005 625	1.56
0.04	0.001 6	0.004	0.002 4	2.5
0.02	0.000 4	0.001 625	0.001 225	4.06
0.01	0.000 1	0.000 719	0.000 619	7.19
0.001	0.000 001	0.000 063 5	0.000 062 5	63.5

表 8－5 显示：当 $q=0.10$ 时，$q^2=0.01$，表亲婚配子女为 aa 的频率比随机婚配子女为 aa 的频率增高 0.005625，二者之比为 1.56，说明约 60% 的隐性纯合子是表亲婚配造成的，40% 的隐性纯合子是随机婚配产生的；当 $q=0.01$ 时，两种不同婚配方式出生的 aa 型子女的频率之比为 7.19，表明 87.5% 的隐性纯合子是表亲婚配造成的，12.5% 的隐性纯

合体是随机婚配产生的；当 $q=0.001$ 时，两种不同婚配方式出生的 aa 型子女的频率之比为63.5，这意味着有98.4%的隐性纯合子是表亲婚配造成的，仅有1.6%的隐性纯合子为随机婚配产生。

近亲婚配的危害，不仅表现在隐性遗传病的发病率增高，而且还导致先天畸形、早产、流产以及幼儿夭亡的风险的明显增高（表8－6）。

表8－6 近亲婚配与随机婚配对后代影响的比较

组别	婚配对数	父母平均年龄	子女数	早产、流产数(%)	先天畸形数(%)	9岁前死亡数(%)
近亲婚配（主要为表亲婚配）	203	37.63	1 158	61(5.27)	15(1.34)	233(19.26)
非近亲婚配	199	38.14	1 001	34(3.40)	4(0.44)	131(13.09)

第三节 遗传负荷

遗传负荷是由群体中导致适合度下降的所有有害基因构成。遗传负荷主要有突变负荷和分离负荷，受近亲婚配和环境因素的影响。一个群体的遗传负荷的大小，一般以平均每个人携带有害基因的数量来表示，据估计每个人携带6个致死或半致死隐性突变基因。

一、突变负荷

突变负荷（mutation load）是遗传负荷的主要部分，是由于基因的有害或致死突变而降低了适合度，给群体带来的负荷。突变负荷的大小取决于突变率（u）和突变基因的选择系数（s）。

在一个随机婚配的大群体中，显性基因发生致死突变时，因受到选择作用，突变基因随着带有致死突变基因的患者死亡而消失，不会增加群体的遗传负荷；如果显性基因是半致死突变（semi－lethal mutation），突变基因使携带者适合度下降50%，只有50%机会将半致死基因传递下去，造成下一代死亡的机会是（50%×50%）=25%，有75%机会再将半致死基因传到下一代；由此类推，半致死基因在一代代传递中仍可造成一定的遗传死亡，但遗传负荷不断增加。随着显性突变的致死性降低，虽然会受到选择系数的影响，仍造成遗传负荷的增加。

如果在一个随机婚配的大群体中，隐性有害基因在纯合子状况下受到选择作用，有害基因纯合子频率为 q^2，选择系数为 s，降低的适合度为 sq^2；突变率 u 造成适合度降低，因此 $u=sq^2$，$q^2=u/s$，对于某基因的突变负荷 $=sq^2=s\times u/s=u$。

如果是X连锁隐性基因突变，在男性与常染色体显性基因突变相似，在女性则与常染色体隐性基因突变相同，在一定程度上增加群体的遗传负荷。如果X连锁显性基因突变，无论男性和女性，与常染色体显性基因突变相似，即显性突变的致死性下降，选择系数减少，导致群体的遗传负荷一定程度的增加。

二、分离负荷

分离负荷(segregation load)是由于杂合子(Aa)和杂合子(Aa)之间的婚配,后代中产生约1/4的纯合子(aa),其适合度降低,因而导致群体适合度的降低,造成遗传负荷增加。纯合子(aa)的选择系数愈大,适合度降低愈明显,群体遗传负荷的增加愈显著。

三、影响遗传负荷的因素

(一)近亲婚配对遗传负荷的影响

由于近亲婚配可以增加罕见的隐性有害基因的纯合子频率,因而增加了群体的遗传负荷;群体的遗传负荷应该是随机婚配群体的遗传负荷与近亲婚配的遗传负荷之和,即 $L = La(1-F) + L_1F$,这里 L 为总遗传负荷,La 为随机婚配群体的遗传负荷,F 为近婚系数,L_1 为近亲婚配的后代所产生的负荷。由于近亲婚配会造成有害的遗传效应,所以近亲婚配所造成的遗传负荷比随机婚配群体的遗传负荷要大。

(二)环境对遗传负荷的影响

环境中存在有害因素,可以诱发基因突变、畸形和癌的发生,从而增加群体的遗传负荷。

1. 电离辐射　电离辐射可以直接破坏DNA的分子结构甚至引起染色体结构改变,这些突变如果是非致死性的,将增加群体的突变负荷。对群体来说,主要是小剂量慢性照射;辐射强度1 rem可诱发 2.5×10^{-8} 突变/基因,人群的自然突变率为 1×10^{-6} 基因,因此40 rem可使突变率增高一倍称为加倍剂量,加倍剂量是人群不能耐受的剂量。

2. 化学诱变剂　化学品中有许多是诱变剂,致癌剂和致畸剂,这些化学品在工农业生产中,日常饮食中,药品中均有可能有所接触,如杀虫剂中的杀螨醇,香烟和汽车尾气中的苯并芯,食物中的亚硝酸盐和糖精,花生霉变产生的黄曲霉素 B_1,诱发剂中的2,4-二氨基苯甲醚硫酸盐等都有致癌、致畸作用。

【思考题】

1. 解释并区分下列名词

(1)基因频率与基因型频率　　(2)基因库与基因流

(3)适合度与选择系数　　(4)突变压力与选择压力

(5)突变负荷与分离负荷

2. 解释下列名词

(1) Hardy-Weinbery定律　　(2)遗传漂变

(3) 近婚系数　　(4) 遗传负荷

3. 对某地区进行遗传病调查,结果见表8-7。试根据表中遗传病的发病率和适合度,计算致病基因的频率、携带者频率及其突变率。

表 8-7 几种遗传病的发病率和适合度

疾病	发病率	适合度
软骨发育不全(AD)	10/94 073	0.20
并指(AD)	2/10 000	0.90
白化病(AR)	1/10 000	0.80
甲型血友病(XR)	8/100 000(男性)	0.10

4. 有人调查我国某少数民族,在 1 620 对婚姻关系中,有 105 对为表兄妹婚配,10 对为堂兄妹婚配,30 对为从表兄妹婚配,其余婚姻未发现亲缘关系。试计算该民族的平均近婚系数。

(闫文义)

第九章

线粒体遗传病

自 1894 年于动物细胞质内发现线粒体至今已有百余年的历史，近百年来人们对线粒体的结构、功能及其与疾病的关系有了逐渐深入的认识。线粒体作为真核细胞的能量代谢中心，为细胞的运动、收缩、生物合成、主动运输、信号传导等耗能过程提供能源。它把食物中所含的化学能通过氧化磷酸化转变为含有高能磷酸键的 ATP。线粒体一般呈棒状，直径约 0.5 μm，长度不等。

1963 年 Nass 首次在鸡卵母细胞中发现线粒体中存在有 DNA，Schatz 于同年分离到完整的线粒体 DNA（mtDNA），从而开始了人类对 mt DNA 探索。因为细胞呼吸作用中的氧化还原反应在线粒体中发生，并在此过程中产生大量能量（ATP）供给整个机体利用，所以它被称为细胞的氧化中心和动力工厂。有性生殖中受精方式的限制决定了线粒体遗传属于母系遗传，早期已有一些学者提出某些疾病可能为细胞质遗传，但直到 1987 年 Wallace 等通过对线粒体 DNA 突变和 Leber 遗传性视神经病之间关系的研究，才明确提出线粒体 DNA 突变可引起人类的疾病——线粒体病，形成医学遗传学研究的新领域。短短的 20 年中，这一领域的研究迅猛发展，目前已发现人类 60 余种疾病与线粒体 DNA 突变有关。

第一节　线粒体遗传病的传递和发病规律

线粒体 DNA 与核 DNA 相比具有其独特的传递规律，了解线粒体的遗传规律可以更好的认识线粒体疾病的病因学与发病机制。

（一）mtDNA 复制的半自主性

与其他细胞器如溶酶体和过氧化物酶体等特化的膜性结构相比，线粒体具有自己的遗传物质，所以一些人将线粒体 DNA 称为第 25 号染色体，另一些人则称之为 M 染色体，这是因为 mtDNA 能够独立地复制、转录和翻译。但由于核 DNA 编码大量的维持线粒体结构和功能的

大分子复合物及大多数氧化磷酸化酶的蛋白质，故 mtDNA 的功能又受核 DNA 的影响，因而是一种半自主复制体。

(二)线粒体基因组所用的遗传密码和通用密码不同

mtDNA 中 UGA 编码色氨酸，而非终止信号。t RNA 兼用性较强，仅用 22 个 tRNA 来识别多达 48 个密码子。

(三)mt DNA 为母系遗传

在精卵结合时，卵母细胞拥有上百万拷贝的 mtDNA，而精子中只有很少的线粒体，受精时几乎不进入受精卵，因此，受精卵中的线粒体 DNA 几乎全都来自于卵子，来源于精子的 mtDNA 对表型无明显作用，这种双亲信息的不等量表现决定了线粒体遗传病的传递方式不符合孟德尔遗传，而是表现为母系遗传，即母亲将 mtDNA 传递给她的儿子和女儿，但只有女儿能将其 mtDNA 传递给下一代。因此，如果家族中发现一些成员具有相同的临床症状，而且是从受累的女性传递下来，就应考虑可能是由于线粒体 DNA 突变造成的。通过对线粒体 DNA 的序列分析可以确定是哪一种类型的基因突变。

(四)mt DNA 在有丝分裂和减数分裂期间的复制分离

虽然一个人的卵母细胞大约有 10 万个线粒体，但是当卵母细胞成熟时，绝大多数线粒体会丧失，数目可能会少于 10 个，最多不会超出 100 个。此后，经过早期胚胎细胞分裂，繁殖的线粒体会达到每个细胞含有 1 万个或更多。这种线粒体数目从 10 万个锐减到少于 100 个的过程称为遗传瓶颈。如果通过遗传瓶颈保留下来的一个线粒体碰巧携带一种突变基因，那么这个突变基因组就能够确保在发育完成之后的个体中占有一定的数量。而且由于在胚胎发生和组织形成的细胞分裂过程中，线粒体是随机分布的，也就是在复制后分离随机进入子细胞。因此，一些干细胞很可能接受大量的携带突变基因的线粒体，随后形成的成体组织细胞会具有高比例的携带突变基因的线粒体。如果氧化磷酸化系统缺陷的线粒体数量超过野生型，就会造成组织中能量供应水平降低，进而会影响组织的功能，特别是那些高需能的组织。

(五)mtDNA 阈值效应的特性

mtDNA 突变可以影响线粒体氧化磷酸化系统的功能，引起 ATP 合成障碍，导致疾病发生，但实际上基因型和表现型的关系并非如此简单。突变型 mtDNA 的表达受细胞中线粒体的异质性水平以及组织器官维持正常功能所需的最低能量影响，可产生不同的外显率和表现度。同质性是用来描述一个细胞或组织中所有的线粒体具有相同的基因组，或者都是野生型序列，或者都是携带一个基因突变的序列。异质性表示一个细胞或组织既含有突变型，又含有野生型线粒体基因组。

如果一种线粒体基因突变会降低 ATP 的产生，那么那些高需能又含有同质性突变线粒体 DNA 的细胞就会遭受更为严重的损害；相反，同质性突变线粒体 DNA 的低需能细胞所受影响则较小。

异质性细胞的表现型依赖于细胞内突变型和野生型 mtDNA 的相对比例，能引起特定组织器官功能障碍的突变 mtDNA 的最少数量称阈值。在特定组织中，突变型 mtDNA 积累到一定程度，超过阈值时，能量的产生就会急剧地降到正常的细胞、组织和器官的功能最低需求量以下，引起某些器官或组织功能异常，其能量缺损程度与突变型 mtDNA 所占

的比例大致相当。

阈值是一个相对概念，易受突变类型、组织、老化程度变化的影响，个体差异很大。例如，缺失 5 kb 的变异的 mtDNA 比率达 60%，就急剧地丧失产生能量的能力。线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作（MELAS）患者 tRNA 点突变的 mtDNA 达到 90% 以上，能量代谢急剧下降。

不同的组织器官对能量的依赖程度不同，对能量依赖程度较高的组织比其他组织更易受到氧化磷酸化系统损伤的影响，较低的突变型 mtDNA 水平就会引起临床症状。中枢神经系统对 ATP 依赖程度最高，对氧化磷酸化系统缺陷敏感，易受阈值效应的影响而受累。其他依次为骨骼肌、心脏、胰腺、肾脏、肝脏。如肝脏中突变 mtDNA 达 80% 时，尚不表现出病理症状，而肌组织或脑组织中突变 mtDNA 达同样比例时就表现为疾病。

（六）mtDNA 的高突变率

mtDNA 的突变率比核 DNA 高 10 ~ 20 倍。mtDNA 中氧化磷酸化基因的突变率远比核 DNA 高，mt DNA 的高突变率造成个体及群体中其序列差异较大。任何两个人的 mtDNA，平均每 1000 个碱基对中就有 4 个不同。人群中含有多种中性到中度有害的 mtDNA 突变，且高度有害的 mt DNA 突变不断增多。但有害的突变会通过选择而消除，故尽管线粒体遗传病并不常见，突变的 mtDNA 基因却很普通。

第二节　线粒体基因突变与常见线粒体遗传病

在线粒体基因组中发现有 50 多种单核苷酸突变与多种多系统紊乱相关。线粒体突变所表现出的一些临床特征包括脑肌病、心肌病、痴呆、突发性肌阵挛、耳聋、失明、贫血、糖尿病和大脑供血异常（休克）。这些临床缺陷的形成与严重程度依赖于多种因素，例如胚胎发育早期线粒体突变基因组的复制分离程度、突变的线粒体基因在某一特定组织中存在的数量以及在临床上出现异常之前组织中突变的线粒体 DNA 所需达到的阈值水平等。因此，确定是否存在线粒体基因突变是一个非常复杂的过程。在很多家庭中，线粒体疾病是确定无疑的母系遗传，线粒体基因的点突变也是母系遗传的。然而，由于某些突变的线粒体基因组不能够通过遗传瓶颈，因此线粒体病有时也不完全符合母系遗传方式。

一、线粒体基因突变的类型

（一）线粒体基因组

线粒体基因组是人类基因组的重要组成部分，全长 16 569 bp，不与组蛋白结合，呈裸露闭环双链状，根据其转录产物在 CsCl 中密度的不同分为重链和轻链，重链（H 链）富含鸟嘌呤，轻链（L 链）富含胞嘧啶。

mtDNA 分为编码区与非编码区，编码区为保守序列，不同种系间 75% 的核苷酸具同源性，此区包括 37 个基因：2 个基因编码线粒体核糖体的 rRNA（16S、12S），22 个基因编码线粒体中的 tRNA，13 个基因编码与线粒体氧化磷酸化（OXPHOS）有关的蛋白质。13 个基因序列都以 ATG（甲硫氨酸）为起始密码，并有终止密码结构，长度均超过可编码 50

个氨基酸多肽所必需的长度，由这 13 个基因所编码的蛋白质均已确定，其中 3 个为构成细胞色素 C 氧化酶（COX）复合体（复合体Ⅳ）催化活性中心的亚单位（COX Ⅰ、COX Ⅱ和 COX Ⅲ），这三个亚基与细菌细胞色素 C 氧化酶是相似的，其序列在进化过程中是高度保守的；还有 2 个为 ATP 合酶复合体（复合体Ⅴ）F_0 部分的 2 个亚基（A6 和 A8）；7 个为 NADH－CoQ 还原酶复合体（复合体Ⅰ）的亚基（ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5 和 ND6）；还有 1 个编码的结构蛋白质为 $CoQH_2$－细胞色素 C 还原酶复合体（复合体Ⅲ）中细胞色素 B 的亚基；各基因之间排列极为紧凑，部分区域还出现重叠，即前一个基因的最后一段碱基与下一个基因的第一段碱基相衔接，利用率极高。无启动子和内含子，缺少终止密码子，仅以 U 或 UA 结尾。基因间隔区只有 87bp，占 mtDNA 总长度的 0.5%。因而，mtDNA 任何区域的突变都可能导致线粒体氧化磷酸化功能的病理性改变。

非编码区也叫控制区（CR）或 D 环区（D－loop），由 1 122 bp 组成（图 9－1），与 mtDNA 的复制及转录有关，包含 H 链复制的起始点（O_H）、H 链和 L 链转录的启动子（P_{H1}、P_{H2}、P_L）以及 4 个保守序列。

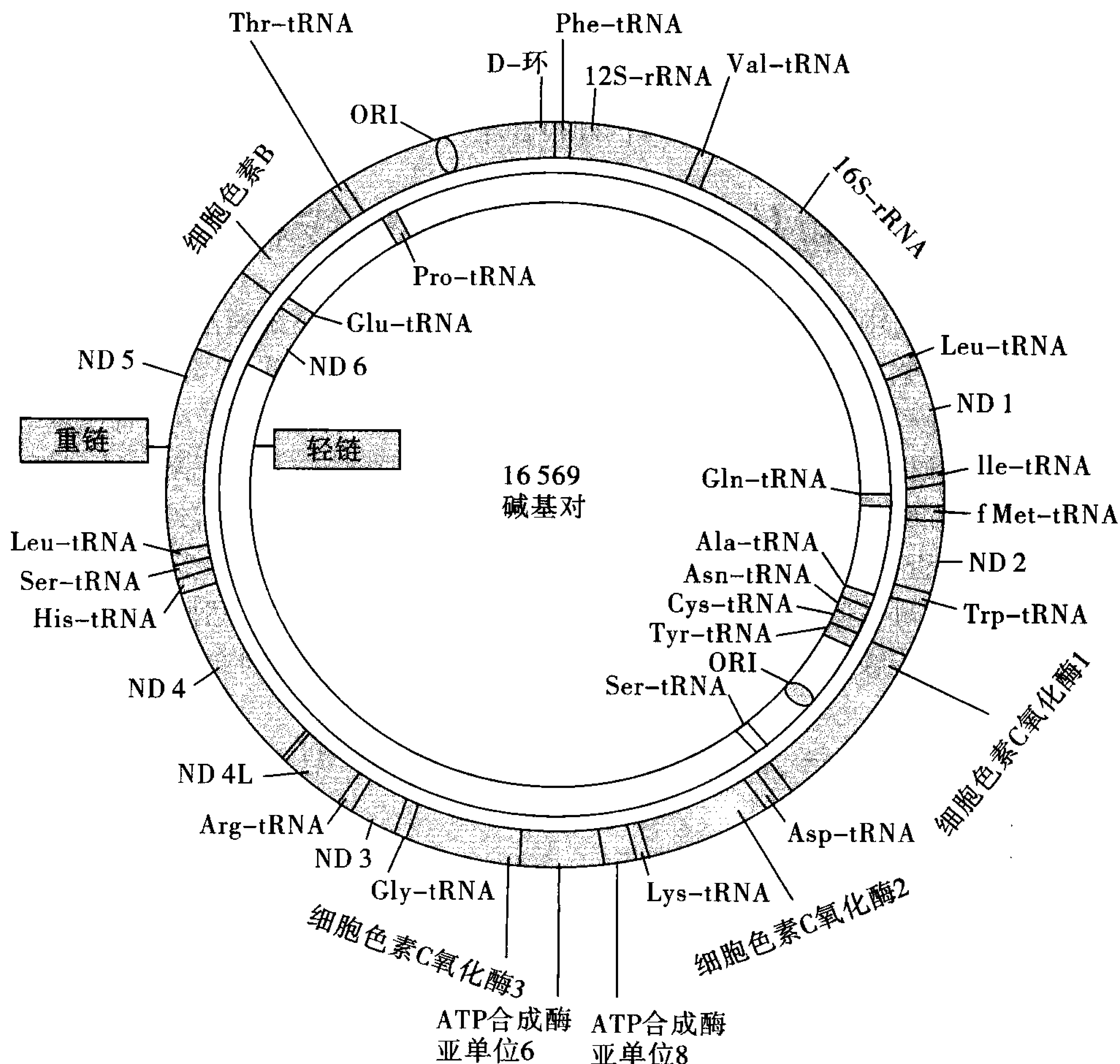


图 9－1　线粒体基因组

mtDNA 突变率极高，多态现象比较普遍，两个无关个体的 mtDNA 中碱基变化率可达

3%，尤其D环区是线粒体基因组中进化速度最快的DNA序列，极少有同源性，而且参与的碱基数目不等，其16024nt～16365nt（nt：核苷酸）及73nt～340nt两个区域为多态性高发区，分别称为高变区Ⅰ（HVⅠ）及高变区Ⅱ（HVⅡ），这两个区域的高度多态性导致了个体间的高度差异，适用于群体遗传学研究，如生物进化、种族迁移、亲缘关系鉴定等。

（二）线粒体基因突变类型

1．碱基突变

（1）错义突变　又称氨基酸替换突变，主要与脑脊髓性及神经性疾病有关，如Leber遗传性视神经病和神经肌病。

（2）蛋白质生物合成基因突变　为tRNA基因突变，这类突变所致的疾病较错义突变所致疾病表现出更具有系统性的临床特征，而且几乎所有突变都是tRNA突变，并与线粒体肌病相关，典型基本包括又癫痫伴碎红纤维病（MERRF综合征）、线粒体脑肌病、乳酸中毒及中风样发作（MELAS综合征）、母系遗传的肌病及心肌病。

2．缺失、插入突变　经常是以缺失为多见，缺失突变主要引起绝大多数眼肌病，这类疾病往往无家族史，散发，mtDNA缺失发生的原因往往由于mtDNA的异常重组或在复制过程中异常滑动所致。常发生于神经性疾病及一些退化性疾病中，如Kearns－Sayre综合征（KSS）。

3．mtDNA复制数目突变　复制数目突变指mtDNA拷贝数大大低于正常，这种突变较少，仅见于一些致死性婴儿呼吸障碍、乳酸中毒或肌、肝、肾衰竭的病例。

此外，线粒体DNA病变还具有相应的组织特异性。不同组织对氧化磷酸化的依赖性差异是线粒体病组织特异性的基础，有人认为这种依赖性的差异是由核DNA编码的氧化磷酸化基因的组织特异性调控造成的。还必须注意的是，氧化磷酸化过程中五种酶复合物是由mtDNA和核DNA共同编码，编码这些酶的核基因突变也可能产生类似于线粒体病的症状。因此，有些线粒体遗传病是核DNA与mtDNA共同作用的结果。

二、常见线粒体遗传病

线粒体作为一个能量代谢中心的细胞器，一旦其功能发生了改变就会导致病理状态。线粒体DNA突变引起的疾病，称为线粒体病（mitochondrial disease）。随着对线粒体生物化学和遗传学认识的进一步提高，根据线粒体突变确定的线粒体疾病也逐渐增多。人类首先识别的线粒体疾病是Leber遗传性视神经病（LHON），其临床表现为在中年时突发失明。数十年的线粒体基因突变的累积会导致生物个体衰老、退行性疾病和肿瘤。

人类卵细胞含有几十万个mtDNA，而精子细胞中大约只有几百个，精子对线粒体基因型的影响很小。由于线粒体是母系遗传，而且卵细胞线粒体的数目非常之多，线粒体突变并非涉及所有的线粒体，这也是线粒体疾病复杂的病理表型的分子机制。在一个线粒体疾病家族中，由于突变型线粒体在线粒体总数中所占比例不同，家族成员的临床表型可以从正常表型到非常严重的综合征，并且发病年龄也不尽相同。只有细胞中突变型线粒体达到一定比例，线粒体产生能量的能力下降到一定的阈值时，细胞才丧失其正常的功能。高度依赖于氧化磷酸化的高需能组织器官，例如神经系统和心脏，在mtDNA发生突变时就会遭受更为严重的损害。

(一)Leber 遗传性视神经病

Leber 遗传性视神经病(LHON)于 1871 年由 Leber 医生首次报道,因主要症状为视神经退行性病变,故又称 Leber 视神经萎缩。患者多在 20～30 岁时发病,通常存在性别差异,一般男性患病是女性的 5 倍,但这种差异的原因还不清楚。个体细胞中突变 mtDNA 超过 96% 时发病,少于 80% 时男性病人症状不明显。临床表现为双侧视神经严重萎缩引起的急性或亚急性双侧中央视力丧失,可伴有神经、心血管、骨骼肌等系统异常,如头痛、癫痫及心律失常等。

(二)线粒体脑肌病

线粒体脑肌病(ME)是一组由于线粒体功能缺陷引起的多系统疾病,以中枢神经和肌肉系统病变为主,特征是呼吸链酶活性正常的肌纤维与酶活性缺失的肌纤维混合。患者各种组织内 mtDNA 的突变类型、分布各不相同,所以表现出不同的症状,多表现为肌力低下、易疲劳、小脑失调、耳聋、痴呆、代偿性高乳酸血症等。根据临床表现,将线粒体脑肌病分为:伴有破碎红纤维的肌阵挛癫痫(MERRF)、线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作(MELAS),Kearns－Sayre 综合征(KSS)、慢性进行性眼外肌瘫痪(CPEO)、神经源性肌软弱、共济失调并发色素性视网膜炎(NARP)和 Leigh 综合征(LS)等几种。

1. 肌阵挛性癫痫伴碎红纤维病(MERRF) MERRF 患者通常 10～20 岁发病,主要临床表现为阵发性癫痫,伴有进行性神经系统障碍(智力倒退、共济失调、意向性震颤),患者肌纤维紊乱、粗糙,线粒体形态异常并在骨骼肌细胞中积累,用 Gomori Trichrome 染色显示为红色,称破碎红纤维。

MERRF 最常见的突变类型是 mtDNA 第 8344 位点(位于 $tRNA^{Lys}$ 基因处)A→G 的碱基置换,破坏了 $tRNA^{Lys}$ 中与核糖体连接的 TΨC 环,结果影响了 OXPHOS 复合体 Ⅰ 和复合体Ⅳ的合成,造成 OXPHOS 功能下降,导致患者多系统病变。

2. 线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作(MELAS) MELAS 患者通常 10～20 岁发病,主要临床表现为阵发性呕吐、癫痫发作和中风样发作、血乳酸中毒、近心端四肢乏力等。

MELAS 的分子特征是线粒体 tRNA 的点突变,约有 80% 的患者是 mtDNA 的 3243(位于 $tRNA^{Leu}$ 基因)A→G 的碱基置换,该位点是 $tRNA^{Leu}$ 基因与 16SrRNA 基因的交界部位,也是转录终止因子的结合部位,进化上高度保守,突变使 $tRNA^{Leu}$ 基因结构异常,转录终止因子不能结合,rRNA 和 mRNA 合成的比例发生改变;少数患者为 $tRNA^{Leu(UUR)}$ 基因 3271、3252 或 3291 位碱基的点突变。

肌组织中 A3243G 突变型 mtDNA 达 40% ～50% 时,出现 CPEO、肌病和耳聋,达 90% 时,可出现复发性休克、痴呆、癫痫、共济失调等。

3. Kearns－Sayre 综合征(KSS)、慢性进行性眼外肌瘫痪(CPEO) KSS 和 CPEO 是同一疾病的两种不同类型,CPEO 患者以眼外肌麻痹为主要症状,伴眼睑下垂、四肢无力,常在青春期或成年发病;KSS 除进行性眼肌麻痹外,还具有色素视网膜炎、心脏传导功能障碍、听力丧失、共济失调、痴呆等症状,常在婴儿、儿童或青春期发病。

KSS 和 CPEO 主要是由于 mtDNA 的缺失引起的,缺失类型多样,一般缺失长度为 0.5～8 kb,最常见的类型是 5.0 kb 的“普遍缺失”。缺失部位多发生在重链和轻链两个

复制起始点之间，缺失区两侧有同向重复序列。缺失的 mtDNA 具有明显的复制优势，突变型 >60%，可抑制线粒体翻译，酶活性下降。由于涉及多个基因的缺失，患者可出现不同程度的线粒体蛋白质合成缺陷，影响四种呼吸链复合体。

此外，偶尔可见 8334 位点（tRNA - Leu）和 3242 位点（tRNA - Leu）点突变可引起 CPEO。

KSS 和 CPEO 病情严重程度取决于缺失型 mtDNA 的异质性水平和组织分布。异质性程度低时，仅表现为眼外肌麻痹，肌细胞中缺失型 mtDNA >85% 时，表现为严重的 KSS。

4. 神经源性肌软弱，共济失调并发色素性视网膜炎（NARP）和 Leigh 综合征（LS） NARP 的主要临床表现为主要表现色素性视网膜炎、共济失调、发育落后、痴呆、惊厥、近端肢体无力和感觉神经病；Leigh 综合征是以高乳酸血症、低肌张力为主要表现的进行性脑病，主要侵犯婴儿。

NARP 和 Leigh 综合征主要与 ATP 复合酶的功能受损有关，目前发现该病的致病突变主要是 mtDNA 第 8993 位点（ATPase6 基因）T→A 或 T→C，将 ATPase 6 亚基 156 位的亮氨酸改变为精氨酸或脯氨酸，从而影响 ATP 合成酶的质子通路。患者异质性决定了临床症状的严重性：女性携带者或症状较轻的女患者突变水平 <70%；个体突变水平为 70% ~90% 时，表现为 NARP；突变水平 >90% 时，表现为 Leigh 综合征。因此，常可见到 NARP 和 Leigh 综合征在同一家系中并存。

（三）线粒体心肌病

线粒体心肌病累及心脏和骨骼肌，病人常有严重的心力衰竭，常见临床表现为劳动性呼吸困难，心动过速，全身肌无力伴全身严重水肿、心脏和肝脏增大等症状。

mtDNA 的突变与缺失与某些心肌病有关，如：3260 位点的 A→G 突变可引起母系遗传的线粒体肌病和心肌病；4977 位点的缺失多见于缺血性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等；扩张性心肌病和肥厚性心肌病均可见 7436 位点的缺失等。

（四）其他与线粒体有关的病变

1. 帕金森病　帕金森病（Parkinson disease，PD）又称震颤性麻痹，是一种晚年发病的神经系统变性疾病，患者表现为运动失调、震颤、动作迟缓等，少数病人有痴呆症状。神经病理学特征包括黑质致密区多巴胺能神经元发生退行性变，部分存活的神经元内出现 Lewy 体。

帕金森病患者脑组织，特别是黑质中存在 4 977 bp 长的一段 DNA 缺失，缺失区域从 ATPase 8 基因延续到 ND5 基因，结果导致多种组织细胞内的线粒体复合体 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 甚至 Ⅳ 都存在功能缺陷，进而引起神经元中能量代谢障碍。大多数观点认为单纯的基因或环境毒物很少能直接引起 PD，大部分病例是基因和环境甚至更多因素共同作用的结果。

2. 衰老　线粒体病的迟发和渐进过程提示线粒体功能随着年龄的增加而退化，在正常生理状态下，机体自身的防御系统（如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶、维生素 C 等）可及时清除能量代谢过程中产生的氧自由基。在个体衰老的进程中，抗氧化防御系统作用减弱，线粒体内自由基不能有效地清除而累积，从而导致线粒体的氧化性损伤，包括生物膜损伤、改变巯基酶活性、破坏核苷酸类辅酶以及 mtDNA 损伤等。大量的研究证实，衰老与线粒体氧化磷酸化酶活性降低以及分裂终末的组织中突变 mtDNA 积累密

切相关，mtDNA 突变类型包括缺失、点突变、插入、重复和 D 环区域出现小片段重叠，尽管这五种突变中的任何一种很少达到 1%，但在衰老组织中可其中几种同时存在，大大增加突变型 mtDNA 的比例。

与增龄有关的突变类型主要是缺失，并且与氧化损伤有关。许多研究表明，衰老时组织中 8 - OH - dG 含量增多，小于 55 岁个体膈肌中，8 - OH - dG 含量低于 0.02%，65 岁以上的个体中，8 - OH - dG 以每 10 年 0.25% 的比率增加，在 85 岁时达到 0.51%，而且 mtDNA 的缺失率也随之增加，表明分裂旺盛的细胞中 mtDNA 的快速复制可稀释 8 - OH - dG，而分裂终末的细胞中 8 - OH - dG 累积，促进 mtDNA 缺失。

缺失常包括一个或几个 mRNA 基因和 tRNA 基因，可累及脑、心肌、骨骼肌、肝、肾、肺、皮肤、卵巢、精子等多种器官组织。不同年龄的人心肌、脑、骨骼肌、肝、膈肌等细胞中 mtDNA 片段缺失的位置可能不同，但缺失率均随增龄而增加，如在 17 岁青年中未发现 mtDNA 片段的缺失；在 34 岁个体中检测到 mtDNA5.0bp 片段的缺失，缺失率为 0.005%；随年龄的增长，缺失率逐渐增加，85 岁个体中达 0.26%，是低值的 4200 倍。说明缺失的 mtDNA 积累到一定程度时，线粒体发生生物学变化，OXPHOS 组分缺损或数量减少，生成的能量低于维持正常细胞功能阈值，致使细胞死亡，引起衰老和多种老年退化性疾病。

3. 肿瘤　肿瘤细胞具有异常快速的分裂增殖能力，能量需求很高。各种肿瘤和肿瘤细胞系中发现了体细胞 mtDNA 突变，这些突变能通过细胞生成能量的改变、线粒体氧化压力的增加和(或)调节凋亡而导致肿瘤。

有些因素的作用可使 mtDNA 游离出线粒体膜外(如细胞内线粒体受损伤崩解)，而细胞内核酸降解酶活性下降，不能有效地清除游离于胞质中的 mtDNA 分子，mtDNA 有可能像致瘤病毒那样通过核膜，随机整合到 nDNA 中，激活原癌基因或抑制抗癌基因，使细胞增殖分化失控，导致癌变。

4. 糖尿病　近年来的分子遗传学研究证实，一些 2 型糖尿病患者具有明显的遗传背景，其中部分患者糖尿病的发生与线粒体基因的突变有关，mtDNA 点突变或缺失可选择性地破坏 β 细胞，1997 年美国糖尿病学会进行新的糖尿病病因学分类，将其归为特殊类型糖尿病中 β 细胞遗传性缺陷疾病。

与线粒体糖尿病有关的 mtDNA 突变类型较多，如 $tRNA^{Lys}$ 的 A8296G、12SrRNA 的 G1438A、T1310C 等点突变、8kb 重复突变和 10.4kb、7.7kb 及 7.6kb 缺失突变等。$tRNA^{Leu(UUR)}$ 基因 3230 ~ 3304 是热点突变区域，包括 $tRNA^{Leu(UUR)}$ 的 A3243G、C3256T、T3264C、G3316A，其中 A3243G 突变最为常见。

mtDNA 突变可通过以下机制诱导糖尿病：① 胰脏 β 细胞能感受血糖值，以葡萄糖为底物产生 ATP，影响 K^+ 通道，进一步借助电位感受性的 Ca^{2+} 通道使其分泌胰岛素，突变使 β 细胞变得不能感受血糖值，呼吸链复合体酶活性下降，ATP 合成不足，胰岛素分泌降低；② β 细胞不稳定性增高，诱发自身免疫介导的 β 细胞损坏；③ 增加糖原异生；④ 脂肪细胞对胰岛素的反应减弱，糖耐量减退，出现高血糖。

5. 冠心病　线粒体 OXPHOS 过程产生大量的氧自由基，引起 mtDNA 损伤而发生突变，使线粒体呼吸链的电子传递受阻，电子直接泄漏于线粒体基质内，使超氧阴离子产生增多，导致线粒体内的氧应激水平提高，氧化应激能大大增加线粒体的损伤程度，结果又使 OXPHOS 障碍加重，形成恶性循环。

在冠脉狭窄、心肌细胞缺血和反复出现低血氧时,可使 mtDNA 出现不可逆性损害,产生永久性心肌细胞氧化功能障碍,因此,心肌缺血与 mtDNA 突变互为因果关系。

冠心病患者 mtDNA5.0kb 片段的缺失是正常人的 7～220 倍,7.4 kb 片段和 10.4 kb 片段的缺失率也比正常人高。

6. 氨基糖苷类诱发的耳聋　耳毒性耳聋与氨基糖苷类抗生素(AmAn)的应用相关,对常规量 AmAn 易感的耳聋可能具有母系遗传倾向,这些易感个体具有 mtDNA12SrRNA 基因的 1555 位点 A→G 的突变,有人认为该突变多存在于亚洲人种,白种人极少发生。

【思考题】

1. 线粒体 DNA 与核 DNA 相比有哪些特征?
2. 简述人类线粒体基因组的结构特征。
3. 常见线粒体遗传病有哪几种? 它们各有什么特征?

(辛利军)

第十章

免疫遗传学

免疫系统可以识别并消除体外入侵的病原微生物，清除体内衰老细胞及突变产生的肿瘤细胞，对维持人体其他系统的生物学功能、保持人体健康具有重要作用。随着分子生物学和遗传学的发展，免疫系统的遗传学物质基础以及一些免疫系统疾病的遗传学病因逐渐被揭示，同时分子遗传学的发展也为免疫治疗等一些新的免疫学研究领域提供了理论基础。免疫学和遗传学的相互促进最终在20世纪70年代发展成为一门新的学科——免疫遗传学(immunogenetics)，它以主要组织相容性复合体、免疫识别和抗体多样性的深入研究为发展的三大基石，主要揭示免疫系统的免疫防御、免疫监视及自身稳定等功能及免疫病理的遗传基础和遗传调控，并可用于识别个体间的遗传差异(如血型、表面抗原等)以作为遗传分析的指标。免疫遗传学在临床医学中是输血、器官移植、免疫治疗、亲子鉴定等的理论依据；利用各种多态性免疫遗传标志，还可探讨某些免疫系统疾病可能的遗传易感性，研究遗传性免疫缺陷等。

第一节　红细胞抗原遗传

人群中个体之间具有相同的或不同的血型抗原，这些抗原是一个或数个紧密连锁的基因位点所编码的蛋白或被糖基化后形成的糖蛋白。血液根据不同的血型抗原和抗体，可以分为不同的血型系统。红细胞膜上携带某个血型系统不同的糖蛋白分子即血型抗原物质，构成了红细胞的不同血型。自1900年奥地利维也纳大学的Karl Landsteiner发现ABO血型以来，人们现已发现200多种红细胞血型抗原，这些抗原根据1995年国际输血协会(International Society of Blood Transfusion, ISBT)的命名可分为23个血型系统(表10-1)。下面介绍与临床关系较为紧密的ABO血型系统和Rh血型系统。

一、ABO 血型系统

大多数人的血清中均存在反应性很强的 A、B 抗体，而且许多组织细胞上存在 A、B 血型抗原，使 ABO 血型系统成为在临床输血和器官移植中必须考虑的血型系统。ABO 血型系统的发现不仅为临床输血、器官移植提供了一定的安全保障，而且开创了血液免疫学研究和应用的新时代。ABO 血型抗原除了分布在红细胞膜上外，尚存在于淋巴细胞、血小板、内皮细胞、上皮细胞上。80% 个体除脑脊液外的各种体液中也存在 ABO 抗原物质。由于分布的广泛性亦被称为组织血型抗原（histo - blood - group）。

表 10-1　23 个红细胞血型系统简况

编码	系统命名	系统符号	抗原数	基因命名	染色体定位
001	ABO	ABO	4	ABO	9q34.1 - q34.2
002	MNS	MNS	40	GYPA, GYPB, GYPE	4q28 - q31
003	P	P1	1	P1	22q11.2 - qter
004	Rh	Rh	45	RHD, RHCE	1p36.2 - p34
005	Lutheran	LU	18	LU	19q12 - q13
006	Kell	KEL	22	KEL	7q23
007	Lewis	LE	3	FUT3	19p13.3
008	Duffy	FY	6	FY	1q22 - q23
009	Kidd	JK	3	JK	18q11 - q12
010	Diego	DI	9	AEI	17q12 - q21
011	Yt	YT	2	ACHE	7q22
012	Xg	XG	1	XG	Xp22.32
013	Scianna	SC	3	SC	1p36.2 - p22.1
014	Dombrock	DO	5	DO	（未知）
015	Colton	CO	3	AQP1	7p14
016	Landsteiner - Wiener	LW	3	LW	19p13.2 - cen
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	C4A, C4B	6p21.3
018	Hh	H	1	FUT1	19q13
019	Kx	KX	1	KX	Xp21.1
020	Gerbich	GE	7	GYPC	2q14 - q21
021	Cromer	CROM	10	DAF	1q32
022	Knops	KN	5	CR1	1q32
023	Indian	IN	2	CD44	11p13

ABO 抗原物质由三组基因(I^A-I^B-i、H－h 和 Se－se)所编码,这三组基因各有自己的座位,其中 I^A-I^B-i 位于人类第九号染色体的长臂末端(9q34.1－q34.2),与胸苷激酶连锁,H－h 与 Se－se 紧密连锁,位于 19 号染色体上。H 基因的编码产物为 L－岩藻糖转移酶,该酶的作用是将 L－岩藻糖转移到前体物质(precessor substances,PS)上形成 H 抗原,H 抗原是 A、B 抗原的前体。I^A基因的编码产物为 N－乙酰半乳糖胺转移酶,该酶的作用是将 N－乙酰半乳糖胺转移到 H 抗原上形成 A 抗原;I^B基因的编码产物为 D－半乳糖转移酶,该酶的作用是将 D－半乳糖转移到 H 抗原上形成 B 抗原。

I^A、I^B均为显性基因,而 i 基因则为隐性基因(无编码产物),不同的个体具有不同的基因型,携带不同的血型抗原;根据所携带血型抗原的不同将个体分为不同的血型。I^A/I^A和 I^A/i 基因型的个体携带 A 抗原,形成 A 型血型;I^B/I^B和 I^B/i 基因型的个体携带 B 抗原形成 B 型血型。I^A/I^B基因型的个体表现出共显性,既有 A 抗原,也有 B 抗原,形成 AB 型血型。i/i 基因型的个体既无 A 抗原,也无 B 抗原,仅有 H 抗原,形成 O 型血型。个体所携带 A、B、抗原的不同形成 A、B、O、AB 四种血型(表 10－2),组成 ABO 血型系统。

表 10－2 ABO 血型的基因型和表现型

基因型	红细胞抗原	血清抗体	表现型	汉族表现型频率
I^AI^A,I^Ai	A	抗 B	A	0.313 1
I^BI^B,I^Bi	B	抗 A	B	0.280 6
I^AI^B	AB	－	AB	0.097 7
ii	－	抗 A,抗 B	O	0.308 63

A 型人的血清中有能和 B 抗原发生凝集反应的 β 抗体;B 型人的血清中存在能和 A 抗原发生凝集反应的 α 抗体;O 型人血清中存在有 α 和 β 两种抗体;AB 型人血清中两种抗体都不存在。这些天然抗体的相对分子质量很大,能与相应抗原发生凝集反应,但不能通过胎盘;由于体内所含的血型抗原和抗体种类不同,互不对抗,所以正常情况下,人的血不会发生凝集反应。当病人需要输血治疗时,必须首先检查血型,并进行输血配型。配型原则应考虑供血者红细胞抗原不能为受血者所缺乏,也就是使输入的红细胞不被受血者血清中的抗体所凝集。因此,A 型血者可输血给 A 型和 AB 型的人,B 型血者可输血给 B 型和 AB 型的人,AB 型血者则只能输血给 AB 型的人,但可以接受任何血型的血,所以 AB 型的人为"万能受血者";O 型的人只能接受 O 型血,但可以输血给任何血型的人,为"万能供血者"。虽然如此,由于血型系统中存在抗 A 和抗 B 天然抗体,而输入的全血既含有供血者的血细胞,又含有相应的天然抗体。因此,当不同血型输血量太大时,输入的抗体不能被高度稀释,就有可能使受血者的红细胞凝集。所以,大量输血时,仍应进行相同血型输血。

基因突变同样会对血型系统产生影响,由此产生较为少见的特殊的血型。1952 年 Bhende 在印度孟买发现了一个特殊的血型家系,O 型血个体中的血清含有 α 抗体,与 A 型血的人婚配后生有 AB 型子女。研究发现,这种 O 型个体中 H 抗原是阴性的,H 基因突变为无效的 h 基因,不能产生 H 抗原。尽管这样的个体可能含有 I^A或(和)I^B基因,但不

能产生A抗原或(和)B抗原,但其I^A或(和)I^B基因可以遗传给下一代。这种特殊的O型称为孟买型(Bombay phenotype),用Oh表示。

常规ABO血型的检测主要应用血清学方法,即利用已知血型抗体检测红细胞上相应血型抗原的有无或用已知带A或B型血型抗原的红细胞检测血液中相应血型抗体的有无。现代分子生物学技术PCR-RFLP、PCR-SSP以及血型抗原基因序列测定等也已成功应用于ABO血型系统检测。

二、Rh血型系统

1939年Levine和Stetson首先发现一名妇女生产死胎后,输注了与其ABO血型相同的丈夫全血后产生严重输血反应,她的血清能使其丈夫和80%白人的红细胞凝集;1940年Landsteiner和Wiener以罗猴(Macaca rhesus)红细胞免疫家兔,发现兔抗罗猴红细胞的抗血清不仅可凝集罗猴的红细胞,而且可凝集85%白人的红细胞,这种凝集抗原用rhesus的前两字命名称为Rh抗原,由此可将人群划分为Rh阳性(凝集者)和Rh阴性(不凝集者)两大类(表10-3)。与此相关的血型系统称为Rh血型系统。Rh阳性者红细胞表面含有Rh抗原,Rh阴性者红细胞表面不含有Rh抗原,但体内也不含Rh天然抗体。Rh阴性个体经Rh阳性红细胞致敏后可产生抗体。Rh血型系统(Rh blood group system)在临床上是仅次于ABO血型的一个重要血型系统,中国人Rh^+约99%。

表10-3　Rh血型的基因型和表现型

表现型	基因型
Rh^+	RR,Rr
Rh^-	rr

Rh血型遗传机制曾有不同学说,分别以Fisher-race的学说和Wiener的学说为代表的两种遗传机制和两种命名法曾经发生长达半个世纪的争论。20世纪80年代,应用双色荧光原位杂交(FISH)和染色体定位等分子生物学技术证明Rh抗原由两个相关的结构基因RHD和RHCE组成,并将其编码区定位于1p36.2~p34,最终统一了有关Rh血型遗传机制的不同学说和命名。

Rh抗原基因座两个相关的结构基因RHD和RHCE共长69 kb,分别含有10个外显子和9个内含子,两个基因具有高度的同源性。现已发现RH基因系统十分复杂,目前已知的等位基因有60多个,其中重要的有D、C、E、c、e。C和E一起遗传,排列为DCE,不存在d基因也无d抗原(d表示D阴性表现型)。RHD和RHCE基因编码的单倍体中最常见的有8种形式即DCe、dce、Dce、dCe、DcE、dcE、DCE和dCE组成。RHD基因编码D抗原,RHCE基因编码产物为C/c和E/e,由于D抗原的抗原性最强,故根据D抗原的有无,可将人群划分为D^+和D^-两种表型,即Rh^+和Rh^-血型。

RHD阳性个体携带RHD和RHCE两个结构基因,RHD阴性个体一般仅携带RHCE结构基因,但不同人种D抗原阴性产生的机制可能不同。另外,在人第6号染色体的短

臂上(6p11-p21.1)存在一个 RHAG 基因,与 RHD 和 RHCE 具有一定的同源性,长约 32 kb,有 10 个外显子构成,基因结构与 RHD 相似。RHAG 编码产物是 RH 关联的糖蛋白。研究证明 RHAG 基因突变可以导致 Rh 调节性缺陷综合征。

三、新生儿溶血症

新生儿溶血症(hemolytic disease of the newborn)又称为胎儿有核细胞增多症(erythroblastosis fetalis),是因胎儿和母亲红细胞抗原不相容而引起的新生儿疾病。由于胎盘渗血或分娩时胎盘剥离,少量的胎儿红细胞可能进入母亲血液,如果胎儿从父亲遗传的红细胞抗原恰为母亲所缺,母亲就会被抗原致敏而产生免疫性不完全抗体 IgG。该抗体可以通过胎盘进入胎儿血液循环,导致胎儿红细胞因大量凝集而被破坏,引起胎儿或新生儿的免疫性溶血症。新生儿溶血症一般症状较轻,有时容易被误诊为新生儿生理性黄疸;少数症状较重的病例可导致死胎、流产和早产,也有因出生时贫血、水肿、肝脾肿大、腹水、心脏扩大而死于心力衰竭的病例发生。

胎儿和母亲血型不合主要有 ABO 血型不合和 Rh 血型不合。母胎 ABO 血型不合常发生于母亲为 O 型血,胎儿为 A 型或 B 型时。ABO 血型不合引起的新生儿溶血症虽然较多但一般临床症状较轻,对新生儿危害较小,常不需治疗。因 Rh 血型中的 D 抗原免疫原性较强,所以临床上发生的母胎 Rh 血型不相容性新生儿溶血症一般较为严重,常导致胎儿宫内死亡或新生儿核黄疸。这种疾病多发生于母亲为 Rh^-,父亲为 Rh^+,胎儿也为 Rh^+ 时。

因母子间 Rh 血型不相容引起的新生儿溶血症,往往出现在第二胎及以后各胎。这是因为第一胎时,母体第一次受到 Rh 血型抗原的刺激,产生的抗体效价较低而且较晚,一般在抗体严重危害胎儿前,胎儿就出生了。在第二次怀孕时,母亲受到 Rh 血型抗原的二次刺激,产生的抗体效价较高,而且在母体内已存在了 Rh 抗体,对胎儿危害时间也较长,所以可能对胎儿造成严重危害。但在偶然情况下,如 Rh^- 的妇女输入了 Rh^+ 的血液,在妊娠早期做过羊膜穿刺术或曾经做过人工流产术的孕妇,也有可能在第一次分娩时出现严重的新生儿溶血症。

白种人 O 型血个体约占 40% ~50%,而中国人 O 型血个体约 30%;白种人 Rh 阴性血型个体约占 16.8%,而中国汉族 Rh 阴性个体仅占不到 1%,所以新生儿溶血症仅偶见于我国而多见于白种人,尤其是因 Rh 血型不合所致新生儿溶血症。

为了预防 Rh 阴性母亲被胎儿 Rh 抗原致敏所致的严重新生儿溶血症,可以在 Rh 阴性的母亲分娩第一胎 Rh 阳性胎儿后,用 Rh 免疫球蛋白对母亲进行治疗以破坏其血液中的胎儿红细胞,减少下一胎发生严重新生儿溶血症的概率。

第二节 白细胞抗原系统

主要组织相容性抗原(major histocompatibility antigen)是指在同种异体组织或器官移植后引起排斥反应的主要抗原也称强移植抗原;与之相对应的是次要组织相容性抗原或称弱移植抗原。人类主要组织相容性抗原广泛表达在白细胞上,所以又被称为白细胞抗

原(HLA,human leukocyte antigen)。在人类的基因组上白细胞抗原由一组紧密连锁的基因座编码,这组基因座被称为主要组织相容性复合体(MHC,major histocompatibility complex),根据MHC所编码蛋白的功能,MHC已被明确分为MHC Ⅰ类分子和MHC Ⅱ类分子,它们在结构和功能上相互关联。

MHC的主要生物学功能被认为是控制机体的免疫系统。20世纪30年代Goran和Snell在研究小鼠同种异体移植免疫排斥反应时发现了小鼠的主要组织相容性复合体(H-2),同时也证明了MHC在免疫排斥中的重要作用。1974年,Zinkernagel和Doherty发现牛痘苗感染的CBA小鼠($H-2^k$)中的Tc只能杀死同样为$H-2^k$单元型的病毒感染的靶细胞,而不能杀死为$H-2^b$单元型的靶细胞,经过进一步的研究发现了"MHC限制性",即$CD8^+$阳性的T细胞只能识别抗原呈递细胞或靶细胞表面与其自身相同的MHC Ⅰ类分子和抗原肽段形成的复合物;而$CD4^+$ T淋巴细胞只能识别抗原呈递细胞表面与自身相同的MHC Ⅱ类分子和抗原肽段形成的复合物。MHC限制性的发现证明了MHC在控制细胞和血清免疫反应中的作用。MHC的发现和MHC在控制免疫系统中重要作用的证实以及Tonegawa发现的抗体多样性的遗传学基础为免疫遗传学发展成为一门独立的学科奠定了重要基础。Snell和Tonegawa及Zinkernagel和Doherty也分别因其伟大发现而分别获得1980、1987和1996年的诺贝尔医学奖。

一、人类HLA基因特点

至今研究过的脊椎动物中,从甲胄鱼(armoured fish)到小鼠、猪乃至人类都存在结构与功能相似的MHC遗传区域,表10-4显示了各种动物MHC名称。国际主要组织抗原相容性抗原研讨会(International Histocompatibility Workshop and Conference,IHWC)负责HLA基因和抗原的鉴定,定期公布新发现和命名的HLA基因和抗原。

表10-4　实验动物MHC名称

罗猴	食蟹猴	猪	牛	羊	马	狗	鸡	猫	兔	大鼠	苍鼠	非洲爪蟾
RhLA	CyLA	SLA	BoLA	OLA	ELA	DLA	B-F	FLA	RLA	RT-1	Hm-1	XLA

人MHC编码的HLA系统定位于第6号染色体短臂的6p21.31,长3 600 kb,其基因组全序列已在1999年10月的《Nature》上公布。研究发现,在人MHC区域内,基因座非常密集且紧密连锁,并呈现高度的多态性,初步证实存在224个基因座,其中128个为功能性基因,96个为假基因。HLA区域内的基因座位根据其编码HLA分子的分布、多态性与功能不同分为3个区,即HLA Ⅰ类基因区、HLA Ⅱ类基因区和HLA Ⅲ类基因区,它们及其所含基因座的分布位置如图10-1所示。人类HLA抗原复合体具有以下几个特点:①是免疫功能相关基因最集中、最多的一个区域,128个功能性基因中39.8%具有免疫功能;②是基因密度最高的一个区域,平均每16 kb就有一个基因;③是最富有多态性的一个区域,因此也是一个理想的遗传标记区域;④是与疾病关联最为密切的一个区域。

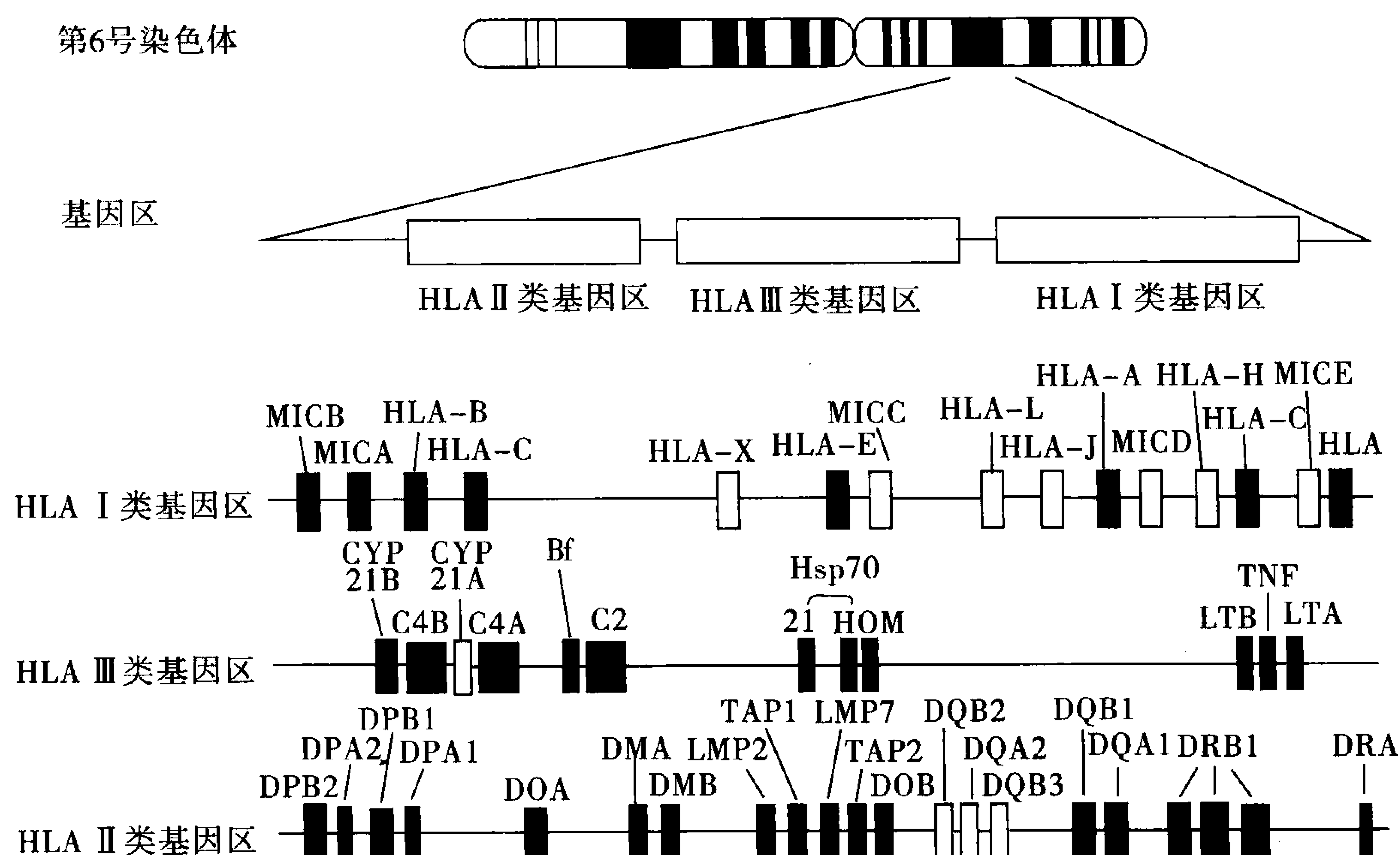


图 10-1 第 6 号染色体短臂 HLA 区域主要基因排列示意

HLA Ⅰ类基因区位于靠近端粒的一侧，长度约 2 Mb。该区域主要分布 HLA Ⅰ类分子的基因座，编码 HLA Ⅰ类分子的重链，其中 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 为经典的 HLA Ⅰ类分子的基因座，其余为非经典 HLA Ⅰ类分子的基因座。HLA-Ⅱ类基因区靠近着丝点一侧，长度约 1Mb，分布有 HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 基因座，分别编码 HLA Ⅱ类分子的 α 链和 β 链，它们在该位置成对出现，这与 HLA Ⅰ基因座不同。HLA Ⅰ基因区和Ⅱ类基因区之间是 HLA Ⅲ类基因区，该区域长约 1Mb，含有大量的基因座，但许多基因座编码的蛋白分子功能尚不清楚，现有研究结果证明该部分基因编码蛋白与先天免疫分子和炎症分子有关，与 MHC Ⅰ类分子抗原呈递功能密切相关的热休克蛋白 HSP70 基因座也位于该区域。

MHC 区域内的基因座有明显的多态性(polymorphism)。HLA 复合体是由一系列紧密连锁的基因座所组成，每个基因又因其 DNA 序列的差异而形成许多等位基因变异体，如 A 位点等位基因有 207 个，B 位点等位基因有 412 个，DR 等位基因有 271 个。每一个个体在任何一个基因位点上可拥有最多两个不同的等位基因，而且绝大多数个体在其两条染色体同一基因位点上的等位基因均不相同，成为杂合子。MHC 复合体是共显性遗传，两条染色体同一位点上的等位基因所编码的蛋白质分子均可表达在同一细胞表面。对此多态性的产生和维持现在已有许多不同的解释，其中之一是 MHC 多态性使抗原呈递细胞上的呈递元件出现多样性，这些各种各样的抗原呈递元件允许源自大量不同病原体的抗原肽有效结合和呈递，使个体获得对这些病原体的免疫能力，产生个体的选择优势。HLA 系统的多基因性(polygenism)和多态性使其成为目前多态性最丰富的一个系统，不仅保证了机体对各种病原体产生合适的免疫反应以维持机体稳定性，而且使每一个体都带有自己独特的一套生物学身份证，同时使 HLA 抗原系统成为一个极好的人类遗传

学标记，在人类学研究中成为一个非常有用的工具。

HLA 的重要功能使其分型检测工作非常重要，常用的检测方法一种是血清学方法，可以检测出 HLA 抗原的表型。血清学方法较为简单，但需要特异性强、效价较高的 HLA 抗体，因特异性较强的抗体来源有限，所以该方法逐渐被分子生物学方法取代。利用分子生物学的方法对 HLA 分型的方法有许多，得到 IHWC 认可、使用较为广泛的有 PCR - RFLP，PCR 产物限制性片断长度多态性；PCR - SSOP，PCR 与序列特异寡核苷酸探针杂交相结合；PCR - SSP，序列特异性引物进行 PCR 扩增；PCR - SBT，PCR 产物测序。分子生物学方法可以检测 HLA 基因型，这是现在 HLA 配型检测使用的主要方法，但已经发现有时基因型不能完全代表表型。

二、人类 HLA 结构与功能

HLA Ⅰ和 HLA Ⅱ是细胞表面的糖蛋白，它们对免疫细胞间的识别和结合具有重要作用。HLA 的主要功能是帮助特定的抗原分子片断（抗原表位肽）以容易被免疫效应细胞识别的方式呈递到细胞表面。另外，HLA 在人体许多疾病特别是天然自身免疫性疾病发病机制中的作用也逐渐被人们认识。

（一）HLA Ⅰ类抗原

编码 HLA Ⅰ类抗原的 DNA 区域长约 2 000 kb，其中最早发现的 HLA - A、HLA - B 和 HLA - C 基因称为经典 HLA Ⅰ类基因（classical Ⅰ gene，HLA - Ⅰa），其产物叫 HLA Ⅰa 分子，HLA Ⅰa 基因具有高度多态性。HLA - E、HLA - F、HLA - G 等为非经典 HLA Ⅰ类基因（non - classical Ⅰ gene，HLA - Ⅰb），多态性远不如 HLA Ⅰa 基因，基因产物称为 HLA - Ⅰb 分子。HLA - L、HLA - H、HLA - J 和 HLA - X 等为假基因，没有基因产物表达。

HLA Ⅰ类抗原是由重链（α 链）和轻链（β_2 微球蛋白）以非共价键结合形成的异源二聚体（图 10 - 2）。其中 α 链的编码区在 HLA Ⅰ类基因区内，β_2 微球蛋白的编码基因定位于 15 号染色体上。HLA Ⅰ的抗原特异性由 α 链决定。α 链有三个结构域分别为 α_1、α_2 和 α_3。α_1 和 α_2 结构域同源性较高，在三维结构上相互对称，组成抗原结合凹槽，是长约 8 ~ 10 个氨基酸大小的抗原肽的结合区域，同时也是被 T 细胞受体（TCR）识别的部位。α_1 结构域的第 60 ~ 80 位氨基酸和 α_2 结构域第 95 ~ 120 位氨基酸组成和排列顺序变化较大，是 HLA Ⅰ类分子多态性的基础。α_3 结构域的氨基酸组成和排列顺序较保守，在二级结构上组成 Ig 样折叠。α_3 结构域是 HLA Ⅰ类分子的非多态性部位，是与 T 细胞表面 CD8 分子识别和结合的区域。此外 HLA Ⅰ类分子还有一个跨膜区和胞浆区，分别具有不同的生物学功能。

HLA Ⅰ类分子组成性表达在几乎所有有核细胞和血小板表面，正常情况下 MHC - Ⅰ/抗原肽复合物在细胞表面一般只有 200 ~ 500 拷贝/细胞，病毒感染时可增加几个数量级。其主要功能是参与内源性抗原的提呈，并把经加工处理的内源性抗原肽提呈给 $CD8^+$ T 淋巴细胞。HLA Ⅰb 分子的分布具有局限性，一部分可参与向 T 淋巴细胞提呈抗原，但多数分子的功能尚不清楚。

（二）HLA Ⅱ类抗原

HLA Ⅱ类分子 DNA 区域长约 1 000 kb，有 DR、DQ、DP、DN、DO 和 DM 等亚区。DR、

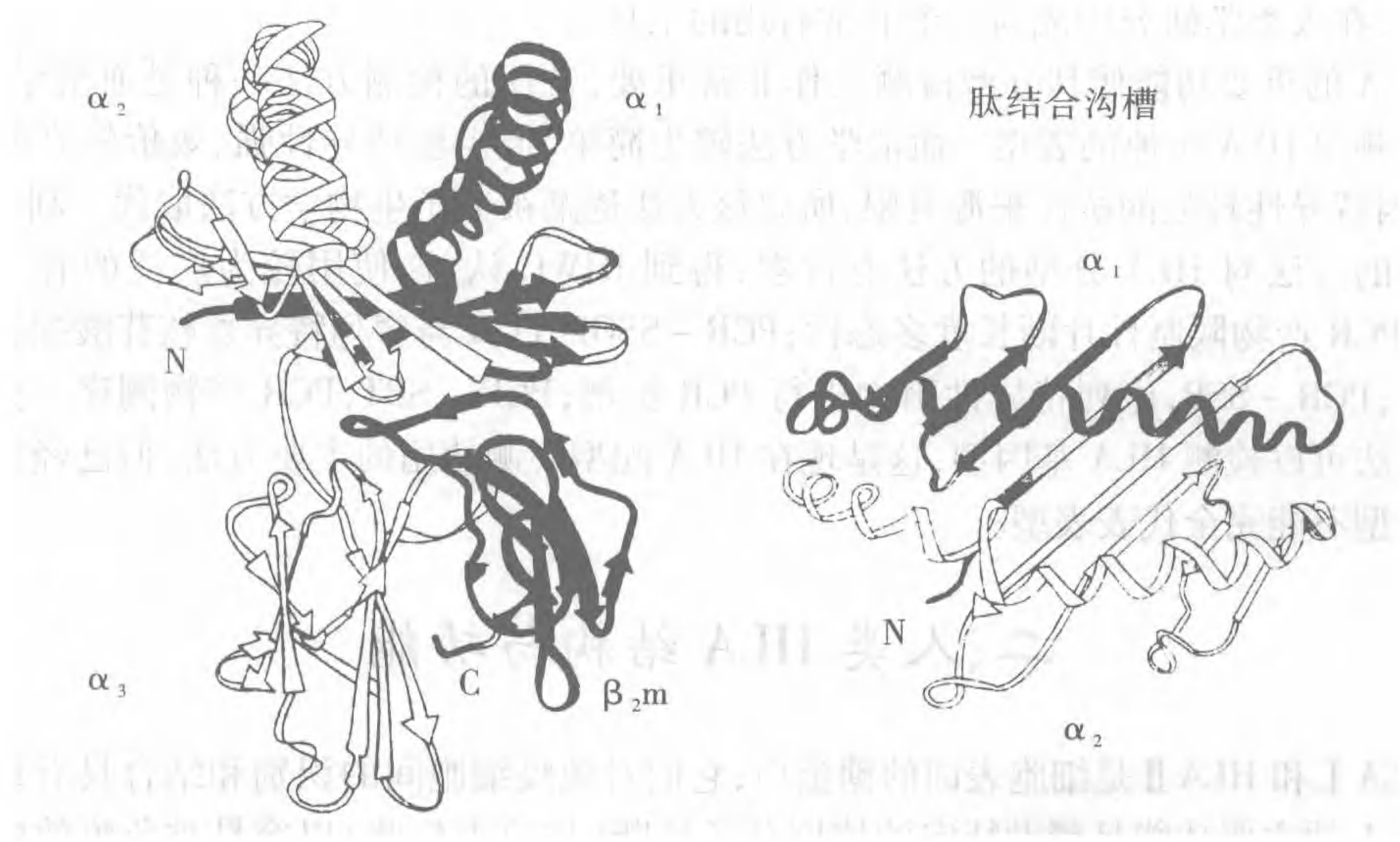


图 10－2 HLA Ⅰ类分子结构图

DQ、DP 和 DM 亚区内均有编码相应 α 链和 β 链的基因，DR、DQ、DP 基因产物及其分布相似，都具有高度多态性而称为经典 HLA Ⅱ类分子。非经典Ⅱ类分子包括 DN、DO 和 DM 等基因产物。许多非经典Ⅱ类基因是假基因，功能尚不十分清楚。

HLA Ⅱ类分子是由 α 链和 β 链非共价结合的异源二聚体（图 10－3），α 链和 β 链均有抗原肽结合区、免疫球蛋白样区、跨膜区和胞浆区构成。HLA Ⅱ类分子肽结合区（α_1 和 β_1）同样具有沟槽样结构，可以容纳并结合 14～20 个氨基酸的短肽，是 HLA－Ⅱ类分子最具有多态性的区域，和免疫球蛋白样区构成了 HLA Ⅱ类分子的胞外区，在蛋白质分子的 N 端。免疫球蛋白样区包括 α_2 和 β_2，结构较为保守，是 HLA Ⅱ类分子的非多态性区域，也是与 CD4 分子相互作用的位置。跨膜区有 α 螺旋结构组成，将 α 链和 β 链固定在细胞膜上；胞内区在 HLA Ⅱ类分子的 C 端，可能与信号转导有关。

经典 HLA Ⅱ类分子仅组成型表达在抗原呈递细胞上，但经 IFN－γ 诱导后，其他类型的细胞如内皮细胞和成纤维细胞也能表达。HLA Ⅱ类分子主要功能是将经加工处理过的外源性抗原肽提呈给 $CD4^+$ T 淋巴细胞产生免疫反应。

（三）HLA Ⅲ类基因区的编码蛋白

HLA Ⅲ类基因区长约 1 000 kb，位于 HLA Ⅰ类和 HLA－Ⅱ类基因区之间，该区域许多基因编码蛋白质分子的功能尚不清楚，但一些蛋白质分子的功能也已经证明，如备解素因子 B、C2、C4（补体系统的一部分）、一些多态的血清蛋白、21－羟化酶、热休克蛋白（heat shock protein，HSP70）和肿瘤坏死因子（TNF）等，所以该区基因编码蛋白质分子的功能很可能与先天性免疫和炎症有关。

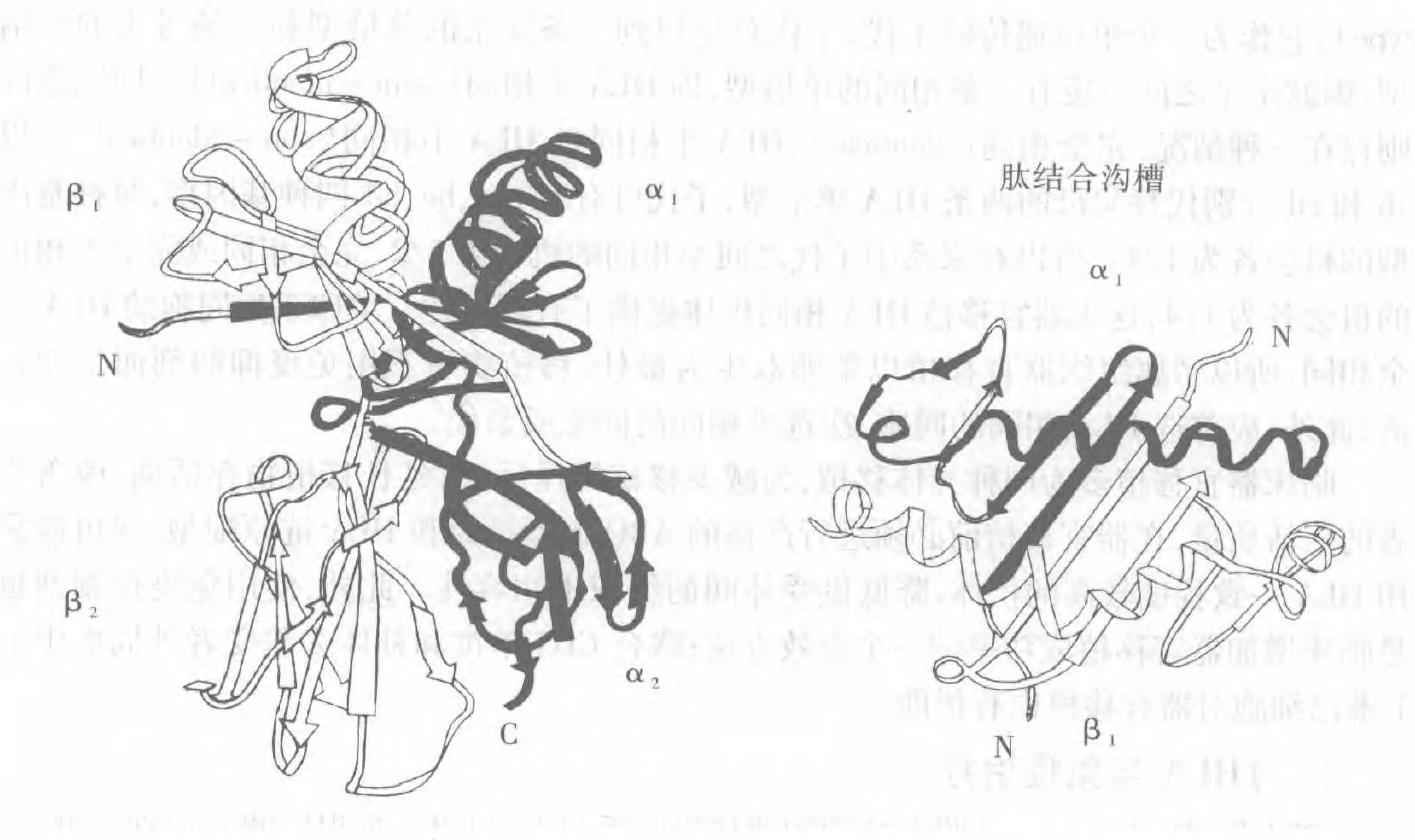


图 10－3　HLA Ⅱ 类分子结构

三、HLA 与医学临床

组织不相容性是指两个体间进行器官移植时，移植物（包括组织、细胞）能否被宿主（受者）容忍的特性。HLA 是组织不相容性的遗传学基础，当移植物中带有受者所缺乏的抗原时，就可被受者免疫系统所识别而引起排斥反应。母胎之间的组织不相容性是新生儿溶血症的直接原因；器官移植和输血时供者和受者之间的组织不相容性是临床上输血和器官移植的巨大障碍；HLA 一致性也是肿瘤和传染病免疫治疗的一个基本原则。HLA 的发现及其功能研究对临床疾病的诊断和治疗具有重要的指导意义。

（一）器官移植配型

临床器官移植实践表明，供体与受体之间 HLA 抗原一致的程度直接关系到移植物的存活时间及功能状态。尸肾移植 10 年存活率的研究报告显示，供受者之间 HLA－A、HLA－B、DR 抗原 3 个基因座上 6 个基因编码的抗原完全相同时，10 年存活率为 62%；一个抗原错配为 47%；两个抗原错配为 45%；三个抗原错配为 40%；四个、五个和全部六个错配 10 年存活率分别为 37%、35%、30%。还有资料显示，HLA－A 与 HLA－B 抗原对移植物存活的影响基本一样，DR 抗原比 HLA－A 或 HLA－B 抗原更重要。HLA－A、HLA－B、DR 抗原完全相配时移植物 1 年和 2 年的存活率高达 90% 和 86%。可见，进行 HLA 配型，选择 HLA－A、HLA－B、DR 抗原一致程度高的供受体进行器官移植是十分重要的。

骨髓含有免疫活性细胞，进行骨髓移植时，不仅受者免疫系统要视骨髓移植物为“非己”，骨髓移植物本身也要视受者细胞为“非己”而对它发动攻击，可导致移植物抗宿主病，所以骨髓移植只能在 HLA 相同的同胞间进行。

每一个个体的 HLA 抗原均由其父母遗传而来。HLA 系统各基因位点在第 6 号染色体短臂上紧密连锁，重组率很低。在一条染色体上的连锁基因的组成称为单倍型（haplo-

type)，它作为一个单位遗传给子代，子代总是得到一条父亲的单倍型和一条母亲的单倍型，因此亲子之间一定有一条相同的单倍型，即 HLA 半相同(semi - identical)。同胞之间则存在三种情况：完全相同(identical)、HLA 半相同及 HLA 不相同(non - identical)。以 ab 和 cd 分别代替父母的两条 HLA 单倍型，子代可有 ac、ad、bc、bd 四种基因型，每种基因型的机会各为 1/4。所以在家系中子代之间半相同的机会为 1/2，完全相同或完全不相同的机会各为 1/4，这为器官移植 HLA 相同供体提供了有利条件。单卵双生同胞的 HLA 完全相同，所以亲属组织器官移植以单卵双生为最佳，移植物可不用免疫抑制剂而长期存活；此外，应首选 HLA 相同的同胞，次选半相同的同胞或亲代。

临床器官移植多为同种异体移植，为减少移植排斥反应，延长移植物存活期，改善受者的生活质量，在器官移植前必须进行严格的 ABO 血型抗原和 HLA 抗原配型，尽可能采用 HLA 一致程度较高的供体，降低供受体间的组织不相容性。此外，使用免疫抑制剂也是临床增加器官移植成功率的一个有效方法；联合 CD3 单抗和补体去除受者外周血中的 T 淋巴细胞对器官移植也有帮助。

(二) HLA 与免疫治疗

1974 年，M. Zinkernagel 将免疫学和遗传学联系起来，提出免疫识别的双识别模型，认为淋巴细胞即要识别抗原，又要识别被感染细胞的 MHC 抗原，然后才能被激活发挥功能，这种现象被称为“遗传限制性”。对组织相容性复合体的深入研究证明，HLA 的主要功能在于对免疫系统功能的控制，HLA 对免疫系统功能控制至少体现在三个环节上。首先，内源或外源蛋白质抗原必须经过合适的途径降解成为能够和 MHC Ⅰ 或 MHC Ⅱ 结合的抗原肽才能呈递到抗原呈递细胞的表面(图 10－4)；其次，抗原呈递细胞只能将抗原呈

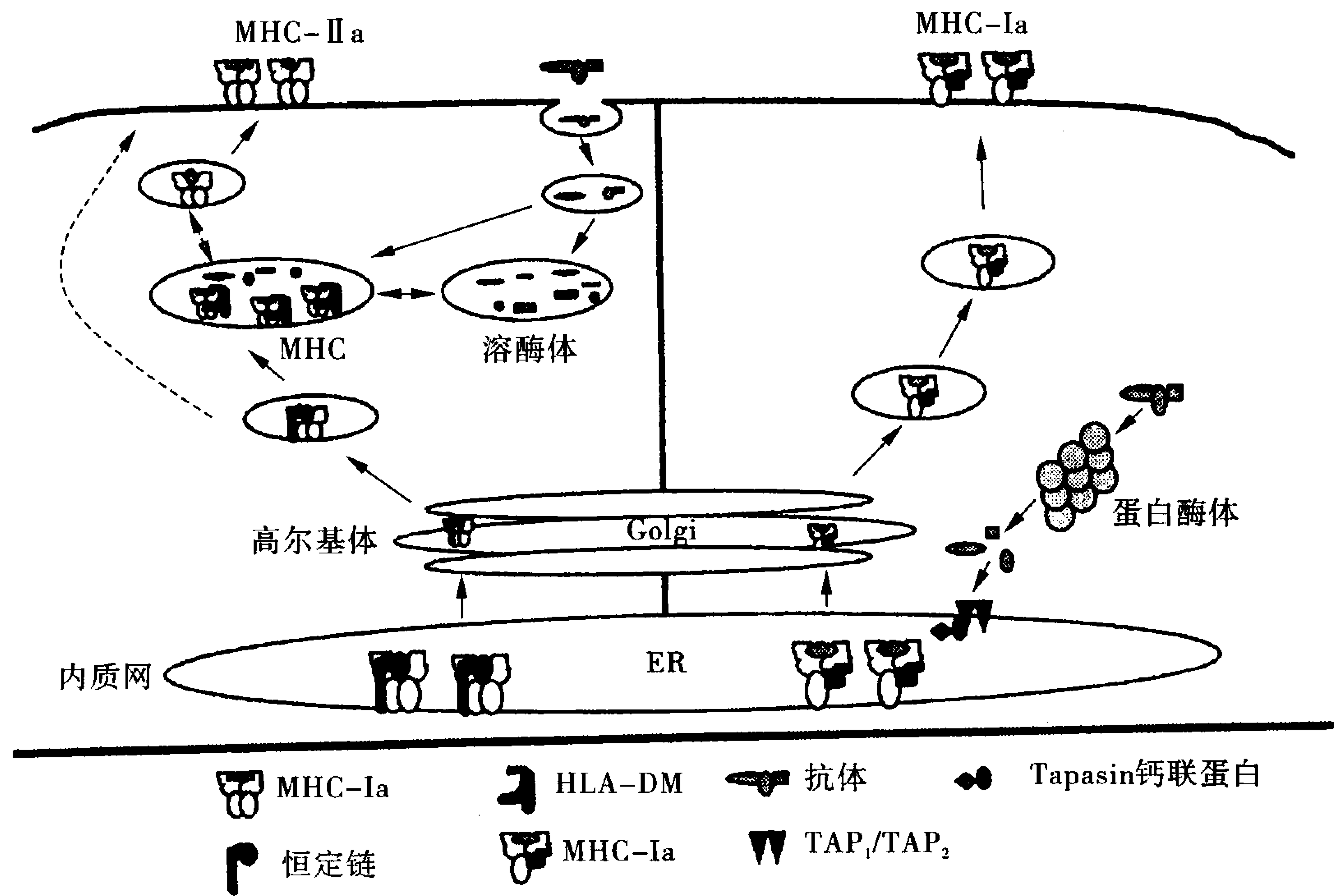


图 10－4 抗原呈递示意图

递给和自身具有相同 HLA 的 $CD8^+$ T 淋巴细胞或 $CD4^+$ 的 Th 细胞；第三，细胞毒性 T 淋巴细胞对靶细胞的杀伤也需要 HLA 相同。细胞免疫对于控制肿瘤细胞、病毒和胞内细菌感染是非常重要的，树突状细胞是最强的抗原呈递细胞，将经过抗原刺激的树突状细胞回输到患者体内可以有效诱导抗原特异的细胞免疫，基于树突状细胞的免疫治疗已成为一种新的疾病治疗方式。肿瘤抗原刺激的树突状细胞诱导的细胞免疫可以抑制肿瘤细胞生长甚至杀死或清除肿瘤细胞，将基于树突状细胞的免疫治疗和其他肿瘤的治疗方法（手术治疗、放射治疗、化学治疗）相结合在肿瘤治疗的临床研究中已取得很大进展；利用艾滋病病毒抗原刺激的树突状细胞对 18 例艾滋病病人的治疗也取得一定效果。但是，由于受到 HLA 的控制，现阶段所有治疗用的树突状细胞一般都来自患者自身，这无疑限制了基于树突状细胞的免疫治疗在临床上的应用。

第三节　抗体多样性的遗传基础

抗体即免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）是免疫反应中被抗原激活的 B 细胞（浆细胞）所分泌的一大类生物活性物质，是体液免疫的主要成分。人类抗体根据轻链恒定区的结构特点可分为 κ 型和 λ 型，同时还可以分为若干亚型；根据重链恒定区抗原性可分为 μ、δ、γ、ε、α 五类，其免疫球蛋白分别为 IgM、IgD、IgG、IgE、IgA。抗体基本结构是由 4 条肽链构成的蛋白质分子，两条相同的较小的轻链（light chain，L）和两条相同的较大的重链（heavy chain，H）通过二硫键结合在一起。由 4 条肽链构成的抗体基本结构即为 Ig 的单体（图 10－5），有些抗体分子是由几个单体聚合而成，如分泌型 IgA 为双体，IgM 为五聚体。

抗体轻链 C 端 1/2 和重链 C 端 3/4 的氨基酸构成及顺序相对恒定，分别为轻链恒定区（constant region of light chain，CL）和重链恒定区（constant region of heavy chain，CH）。不同抗体分子轻链和重链 N 端氨基酸顺序差异很大，称为可变区（variable region，V），轻链可变区（variable region of light chain，VL）和重链可变区（variable region of heavy chain，VH）长度基本相同，在同一端共同构成抗原结合部位（antigen－binding site）。在 VL 和 VH 内几个局部区域氨基酸组成和排列顺序变化更高，称高变区（hypervariable region），是抗原结合的位置，又称为决定簇互补区（complentarity－determining region，CDR），其余的非高变区部位叫骨架区（framework region）。

据理论推测，人体所能产生的抗体分子种类可达 $10^7 \sim 10^9$，抗体多样性为机体对外界不同抗原刺激产生相应的防御反应提供了基础。抗体多样性的产生是由编码抗体分子的基因通过各种遗传机制产生的。免疫球蛋白的 κ 和 λ 轻链以及重链分别由 3 个不连锁的多基因家族编码。κ 轻链基因家族在 2 号染色体(2p11)上，λ 轻链基因家族在 22 号染色体(22q11)上。重链基因家族在 14 号染色体(14q32)上。在胚系 DNA 中，每个多基因家族内均有多个被非编码区分隔的编码序列，称为基因片断（gene segment），每个基因片断由多个极为相似的拷贝连锁在一起。Ig 重链基因有 V、D、J、C 四类基因片段，轻链基因有 V、J、C 三类基因片断，每个基因片断根据不同的功能可以分为不同的部分（图 10－6）。

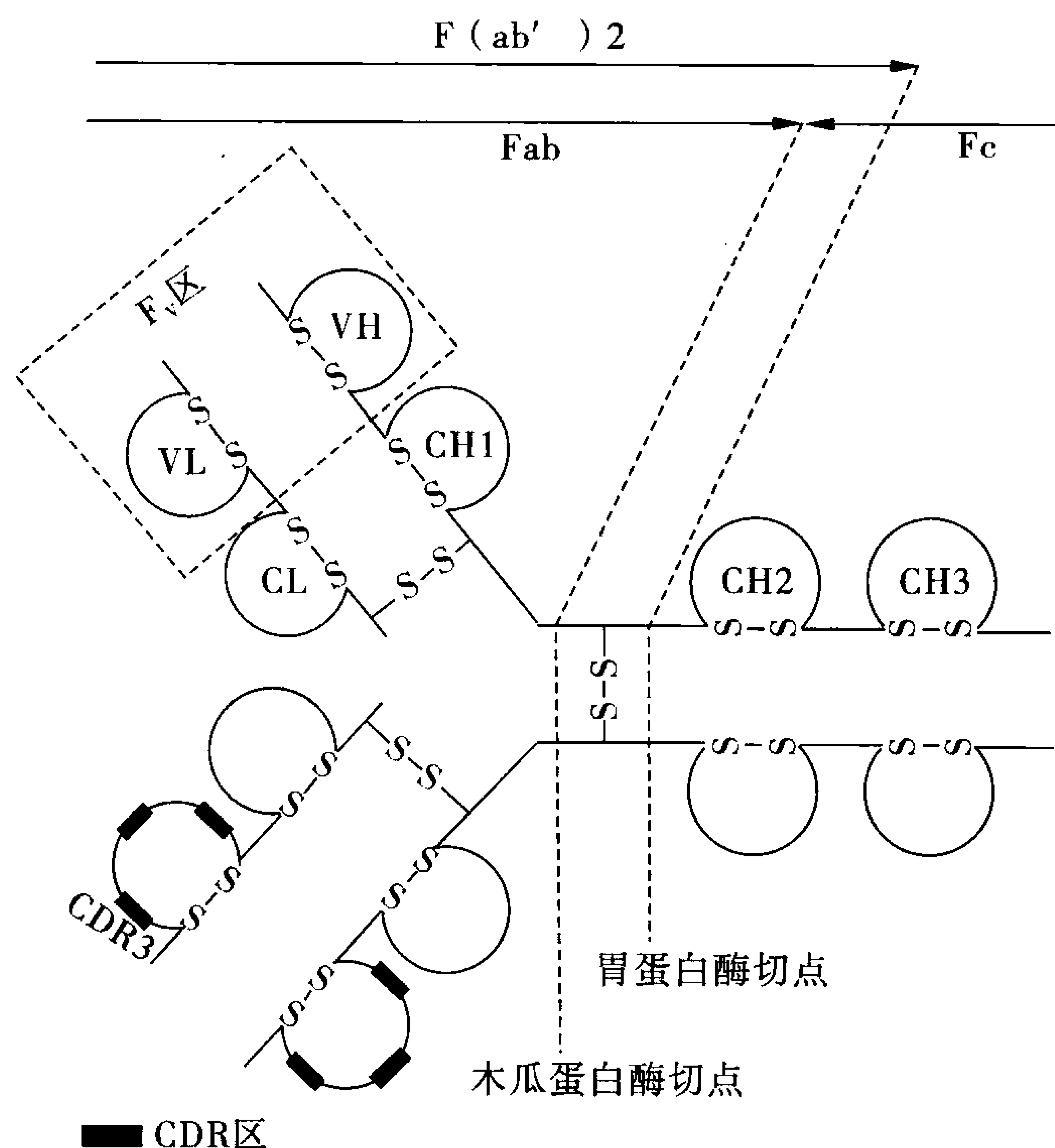


图 10-5 Ig分子的基本结构

(引自周光炎,2000)

LL,CL.轻链的V区和C区 VH,CH1,CH2,CH3.重链的V区和C区的3个结构 FV.VH+VL S-S.二硫键 ---.虚线代表酶切位置

在胚系B淋巴细胞的基因组上,抗体分子基因表现为多个分隔的、无功能状态的基因片断,随着B淋巴细胞的分化,抗体重链不同的V、D、J基因片断以及轻链κ和λ链的V、J基因片断在重组酶的作用下通过选择、重排、连接构成编码特定抗体分子重链和轻链的完整基因,而不同基因片断的选择和不同的重排以及在不同位置上的连接是抗体多样性产生的一个重要的遗传基础。不同的完整的抗体轻重链基因配对形成抗体分子完整的基因,而不同轻重链基因的不同配对形式也是抗体多样性产生的原因之一。另外,在B淋巴细胞对抗原应答的过程中,决定簇互补区尤其是CDR3常常会发生突变,这不仅扩展了原有抗体的多样性,还与抗体亲和力成熟有关。

遗传因素对抗体分子的影响还体现在抗体类别转换上。抗体类别转换是指B淋巴细胞克隆在分化过程中VH基因的VDJ基因片断组成一个整体且保持不变,与不同的CH基因重排构成抗体重链的不同编码基因,由这些基因表达的抗体分子V区相同而C区不同,可以识别相同的抗原决定簇,但抗体的类或亚类发生了改变。这种类别转换在无明显诱因下可以自发产生,无论是膜性抗体分子或是分泌性抗体分子都可发生。

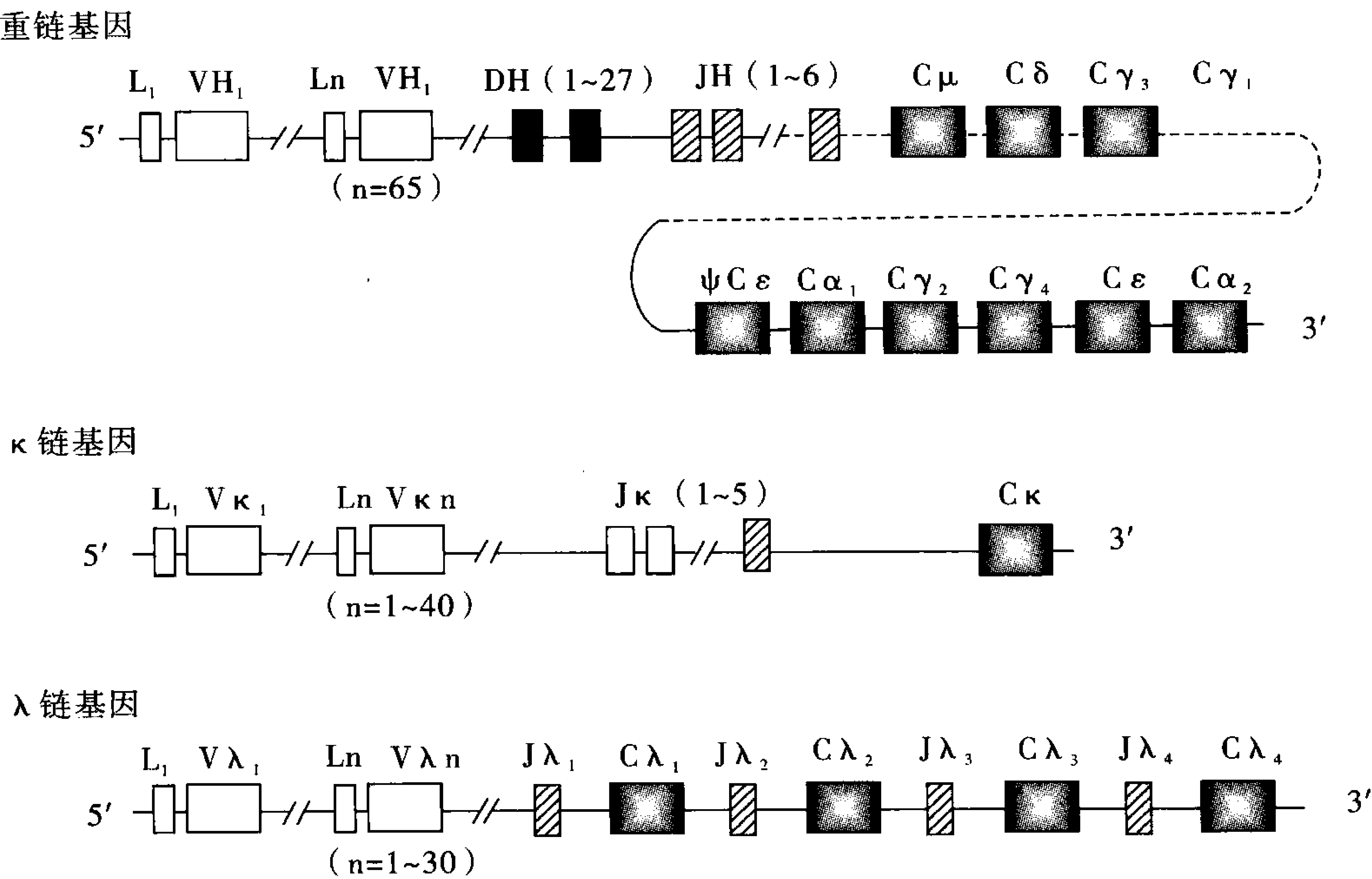


图 10-6　抗体编码基因的结构

第四节　与遗传相关的免疫性疾病

早在 20 世纪 50 年代人们已发现 ABO 血型与各种疾病可能有关联，关联（association）是两个遗传性状在群体中实际同时出现的频率高于理论随机同时出现频率的现象。在进行关联分析时，可通过在群体中比较患者与正常人某些特定等位基因及其产物的频率来进行。关联程度用相对风险率（relative risk，*RR*）表示（Woolf 公式，其中 *P* 为病人数；*C* 为对照人数，+为具有某等位基因；-为无某等位基因）：

$$RR=(P^{+}\times C^{-})/(P^{-}\times C^{+})$$

在 1967 召开的第三届国际组织相容性专题研讨会上，Amiel 首先报道了霍奇金病人中 HLA 抗原 4C 频率高于正常对照组，此后 HLA 与疾病关联的研究受到重视并迅速展开。至今已发现有 60 多种疾病与 HLA 相关。其中最为突出的例子是强直性脊髓炎（AS）和胰岛素依赖型糖尿病（insulin - dependent diabetes mellitus，IDDM）。在前一种疾病的患者中发现都有 HLA - B27 频率显著增高的情况，并可以此作为本症和其他类风湿性关节炎的鉴别诊断标志。表 10 - 5 列出了部分疾病与 HLA 关联的情况。遗传性自身免疫病和遗传性免疫缺陷病是人们研究的较为清楚的与 HLA 有关的疾病。

表 10－5　HLA 与一些疾病的关联情况

疾病	HLA 抗原	抗原频率(%)		相对危险率
		患者	对照组	
发作性睡眠病	DR2	~100	16	30~100
强直性脊髓炎	B27	>90	3.4	80~100
先天性肾上腺增生症	Bw47	25	0.2	80~100
腹腔病	DR3	60	12	10
	DR7	?	12	
胰岛素依赖型糖尿病	DR3	50	12	5~30
	DR4	38	13	
血色素沉着病	A3	75	13	20
类风湿关节炎	DR4	?	13	5
多发性硬化症	DR2	55	16	4
银屑病	Cw6	>50	9	4
重症肌无力	DR7	?	12	
	DR3	?	12	3
	DQw2	?	18	
系统性红斑狼疮	DR2	>70	16	3
	DR3	?	12	

相对危险率的计算为 ad/bc，a 为有此抗原的病人数；b 为有此抗原的对照人数；c 为无此抗原的病人数；d 为无此抗原的对照人数。

一、遗传性自身免疫病

与遗传相关的自身免疫性疾病常见有强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis，AS)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)、Ⅰ型糖尿病(type Ⅰ diabetes)等，其中强直性脊柱炎是第一个发现与 HLA 抗原有强相关联的疾病。

HLA－B27 分子在强直性脊柱炎发病中起重要作用，95%的强直性脊柱炎患者表达 B27 分子，而且强直性脊柱炎的发病率与 B27 分子在群体中的频率有关，将人的 B27 基因转入大鼠或小鼠构建的转基因小鼠可以发生类似强直性脊柱炎的疾病更是直接证明了二者的关系，现在确定 B27 抗原是否表达已经成为强直性脊柱炎的诊断标准之一。

在人类基因组上至少存在 16 个 B27 的等位基因，分别编码不同的 B27 亚型。这些等位基因都由 B2705 进化而来，它们之间只是在可变区存在一个或数个氨基酸的不同。不同亚型 B27 抗原分子的一段氨基酸序列与关节炎致病菌的一个抗原序列相似，而且这一序列在体外能够与 HLA－B27 肽结合槽结合，这些现象说明 HLA－B27 呈递致病菌抗

原诱导免疫系统产生的细胞毒性T淋巴细胞可能具有交叉活性，既可以杀伤带有致病菌抗原的靶细胞，又可以杀伤正常的细胞，这可能是强直性脊柱炎发病的一个重要机制。

二、遗传性免疫缺陷症

免疫系统是人和动物的主要防御系统，它的组成和网络结构相当复杂，如果某一免疫分子或某一种免疫细胞及免疫器官的一个或几个重要基因表达出现错误，就会在不同类型的免疫缺陷中反映出来，称为免疫缺陷疾病（immunological deficient disease）。如果是由于遗传因素导致的免疫缺陷则称为遗传性免疫缺陷病。

遗传性免疫缺陷病有以下几种主要的类型：一类是细胞免疫缺陷，如遗传性胸腺发育不全；一类是体液免疫缺陷，这与免疫球蛋白的质与量的异常有关的疾病；一类是颗粒性白细胞缺陷病，这是由于吞噬细胞有缺陷而引起的综合征，如儿童的慢性肉芽肿病，就是由患者巨噬细胞溶酶体酶缺乏引起的；还有一类属于补体缺乏综合征，如C3缺陷症常可使患者伴有各种感染。另外，一些遗传性综合征并发免疫缺陷，如毛细血管扩张性共济失调是一种常染色体隐性遗传病，临床表现中除有本症的各种症状外，还并发细胞免疫和体液免疫缺乏。

1952年，Bruton报道了第一个丙种球蛋白缺陷血症的例子。自此以后，人们不断发现有各种免疫缺陷病的患者（表10－6）。这些患者常常不表现临床症状，但他们经常容易感染各种疾病。无丙种球蛋白血症（agammaglobulinemia），是较早发现的一种免疫缺陷病，该病的特征是血循环中缺乏B细胞和γ球蛋白，较常见于男性新生儿，患儿出生6个月后开始出现症状，如反复感染，包括肺炎、支气管炎、脑膜炎、败血症等。无丙种球蛋白血症是由于位于Xq21.3－q22位置一个编码酪氨酸蛋白激酶的基因缺陷引起的，本病表现为X连锁隐性遗传。患者B细胞成熟受阻，体内Ig水平极低。由于出生时新生儿体内存留有母亲的Ig，所以暂时不表现病症。随着年龄增长，母亲的Ig日益减少，到6个月时开始出现病症。该病可以通过定期注射丙种球蛋白进行治疗。

表10－6　常见的免疫缺陷病

疾病	遗传方式
运动失调性毛细血管扩张症	AR
软骨－毛发发育不良	AR
慢性肉芽肿	XR
补体缺损症	AR
重型复合性免疫缺损病	不明确
腺苷脱氨酶缺乏症	AR
嘌呤核苷磷酸化酶缺乏症	AR
DiGeorge综合征	不明确
低丙种球蛋白血症	XR

续表 10－6

疾病	遗传方式
免疫遗忘	AR
胸腺发育不全症	AR
Wiskott－Aldrich 综合征	XR
淋巴组织增生病	XR
Bruton 型无丙种球蛋白血症	XR

【思考题】

1. 人类红细胞血型系统为什么有 20 多种？决定 ABO 血型的根本因素是什么？

2. HLA 的多态性是怎么产生的？HLA 抗原包括哪几种分子？它们在免疫上有什么功能？HLA 的发现对临床医学有何指导作用？

3. 抗体多样性的遗传学基础是什么？什么是抗体的类别转换？它是怎么产生的？

4. 你认为分子遗传学的研究成果能够促进医学的发展吗？以免疫缺陷病的发现和治疗为材料，试述分子遗传学的发展对医学的促进作用。

（刘红亮）

第十一章

肿瘤遗传

在人们生活的环境中存着不少物理的、化学的和生物的致癌因子，它们在一定条件下可以诱发肿瘤。例如，各种电离辐射和紫外线照射可以引起白血病和皮肤癌；多环芳烃化合物如3,4－苯并(α)芘可以引起肺癌，黄曲霉素可以诱发肝癌；亚硝酸盐可以引起各种消化道肿瘤；在生物因子中，已经证明某些病毒可以引起动物肿瘤，并与一些人类肿瘤如鼻咽癌、白血病密切有关。这些因子是通过引起基因异常而致瘤的。

但是尽管人们都接触各种致癌因子，却远非人人都发生肿瘤，这表明还存在个体对肿瘤的易感性的差异，而易感性在很大程度是由遗传因素决定的。遗传物质的结构或功能发生改变才能使正常细胞转变为癌细胞，但对不同肿瘤，环境因素和遗传因素所起的作用的大小不同。

近年来肿瘤的分子遗传学研究表明，一些与细胞的生长、分化及信号传导有关的基因在癌变过程中起关键作用，这些基因称为癌基因和肿瘤抑制基因(抑癌基因)，它们的结构或功能异常使细胞分裂过程，细胞周期和细胞凋亡调控异常，得以无控制生长，并最终导致肿瘤发生。一些肿瘤是按照孟德尔方式遗传的，而在另一些肿瘤中遗传的“易感基因”和环境因素共同发挥作用；还有一些肿瘤是由于特定基因发生体细胞突变引起的，这种突变虽然不是遗传得来的，但却发生在遗传物质，有人把它称为体细胞遗传病。

第一节　肿瘤发生中的遗传因素

不同人群、不同个体的遗传结构不同，可以导致个体肿瘤易感性的不同，表现在肿瘤发生率的种族差异、环境因素致癌的个体差异、肿瘤发生的家族聚集现象等。

一、肿瘤的家族聚集现象

大多数肿瘤在人群中是散发的,但是有些家族在几代中有多个成员患有相同或者不同器官的肿瘤,这样的家族被称为癌家族(cancer family)。在癌家族中,发病年龄较早,某些肿瘤(特别是腺癌)所占比例大,通常按常染色体显性方式遗传等特点。Lynch 将上述特点归纳为"癌家族综合征"。

一个家族内多个成员患同一类型的肿瘤,则称该肿瘤为该家族的家族性癌(familial carcinoma)。家族性癌的特点有:一般为常见肿瘤,如乳腺癌、肠癌、胃癌等;患者的一级亲属中发病率通常高于一般人群 3 ~4 倍;单卵双生子发病一致率高。这些都符合多基因遗传病的特点。

二、肿瘤发病率的种族差异

某些肿瘤的发病率在不同种族中有显著差异。如在新加坡的中国人、马来人和印度人鼻咽癌发病率的比例为 13.3:3:0.4。移居到美国的华人鼻咽癌的发病率也比美国白人高 34 倍。其他一些肿瘤也有类似情况,如黑人很少患 Ewing 骨瘤、睾丸癌、皮肤癌;日本妇女患乳腺癌比白人少,但松果体瘤却比其他民族多 10 余倍。尽管有些癌症和某群体的生活方式和生活环境有关,但是已经证明某些癌症的发病率和遗传差异相关,说明肿瘤发病中遗传因素起着重要作用。

三、遗传性肿瘤及遗传性肿瘤综合征

一些肿瘤按孟德尔方式遗传,亦即由单个基因的异常决定的。它们通常以常染色体显性方式遗传。还有一些遗传病晚期发展为肿瘤,也可以认为肿瘤是这些遗传病的晚期表现,称这些病为遗传性肿瘤综合征。这些病在肿瘤发生以前相应的组织有不同程度的恶变倾向,这些变化也称为遗传性癌前改变。现将一些常见的遗传性肿瘤和遗传性肿瘤综合征分述如下。

(一)遗传性肿瘤

1. 视网膜母细胞瘤　视网膜母细胞瘤(retinoblastoma),为眼球视网膜的恶性肿瘤,多见于幼儿,大部分患者(70%)2 岁前就诊,发病率为 1:15 000 ~1:28 000。肿瘤的恶性程度很高,可随血循环转移,也能直接侵入颅内。

视网膜母细胞瘤可分为遗传型和散发型。大约 40% 的病例属遗传型,即由于父母患病或携带有突变基因,或父母的生殖细胞发生突变,在患儿出生时全身细胞已有一次视网膜母细胞瘤基因(Rb1)的突变。另约 60% 则是患者本人 Rb1 基因两次体细胞突变的结果,属非遗传型。遗传型患者常为双侧或多发肿瘤,平均发病年龄(15 个月)也较散发型患者(平均发病年龄 30 个月)为早。双侧性患者中还有少数患者可见一条 13 号染色体异常,主要是其长臂 1 区 4 带的缺失,而这一区带正是视网膜母细胞瘤基因所在之处。

2. Wilms 瘤　Wilms 瘤即肾母细胞瘤(nephro blastoma),是一种婴幼儿肾的恶性胚胎

性肿瘤，约占全部肾肿瘤6%，活婴中的发病率约为1:10 000，3/4的肿瘤均在4岁以前发病。也可分为遗传型(38%)和非遗传型(62%)，前者双侧性肿瘤较多，发病年龄较早，呈常染色体显性遗传，有明显的家族聚集现象。患者可伴有无虹膜症、半侧肥大、假两性畸形以及智力低下等。一些易患Wilms瘤的无虹膜症患者有11号染色体短臂1区(11p13)缺失，而在Wilms瘤细胞中也曾发现11p13的缺失。现在认为11p13和11p15上有2个与肿瘤有关的基因，它们的异常都可能与Wilms瘤的发生有关。

此外，基底细胞痣综合征(basal cell nevus syndrome)、恶性黑素瘤(malignant melanoma)等属于遗传性肿瘤。

(二)遗传性肿瘤综合征

1. 家族性结肠息肉　家族性结肠息肉(familial polyposis coli, FPC)又称为家族性腺瘤样息肉症，在人群中的发病率为1:10 0000。表现为青少年时结肠和直肠已有多发性息肉，其中一些早晚将恶变。90%未经治疗的患者将死于结肠癌。FPC的基因现定位于5q21。

2. Ⅰ型神经纤维瘤　Ⅰ型神经纤维瘤(neurofibromatosis，NF1)患者沿躯干的外周神经有多发的神经纤维瘤，皮肤上则可见多个浅棕色的“牛奶咖啡斑”，腋窝有广泛的雀斑，在少数患者肿瘤还有恶变倾向。现知与NF1发生密切相关的是一个肿瘤抑制基因，称为NF1基因，它定位于17q11.2，并已分离克隆。

还有一些肿瘤既有遗传的，也有散发的。前者临床上按常染色体显性方式遗传，属遗传型，常为双侧性或多发性，发病早于散发型病例。这些肿瘤大多来源于神经或胚胎组织，虽然比较罕见，但在肿瘤病因研究中具有重要意义。

四、肿瘤的遗传易感性

一些遗传性肿瘤为单基因病，按照经典的孟德尔方式传递。但在更多情况下遗传性肿瘤为多基因遗传(见第六章)，遗传的只是肿瘤的易感性，在个体易感状态下如再发生体细胞突变，突变细胞就容易转化为肿瘤细胞。

个体的肿瘤遗传易感性是由特定的基因-染色体组合决定的，虽然对这些“易感基因(predisposing genes)”及其如何发挥作用了解得还不很清楚，但有一些事例表明它们可能通过生化的、免疫的和细胞分裂的机制促进肿瘤发生。

第二节　肿瘤相关基因

基因改变是肿瘤起源与发展的分子基础，这些基因统称为肿瘤相关基因。肿瘤相关基因主要可分为两大类：一类称为癌基因(oncogene)，它们能促进细胞的生长和增殖；另一类称肿瘤抑制基因或抑癌基因(tumor - suppressor gene)，它们能调节细胞的生长和分化而抑制肿瘤的发生。这两类基因的作用正好相反。它们的异常，或增强细胞生长和增殖，或去除正常的生长抑制，结果都会导致肿瘤发生。另外，还包括肿瘤转移基因和肿瘤转移抑制基因。

一、癌基因

在致瘤病毒、人和动物细胞中发现了能导致细胞恶性转化的核酸片段,称之为癌基因。存在于细胞基因组的称为细胞癌基因(c - onc)或原癌基因(proto - oncogene),来自病毒的称为病毒癌基因(v - onc)。细胞癌基因产物多为细胞信号传导有关的分子,在个体和细胞的正常生长发育和细胞分裂控制过程中起重要作用。但它们具有转化的潜能,如果这些基因在表达时间、表达部位、表达方式(数量和结构)发生改变,就激活成为癌基因,使细胞癌变。病毒癌基因由病毒携带,这些带有病毒癌基因的病毒感染细胞后会造成被感染细胞的癌变。在宿主细胞的基因组中,可以发现这些病毒癌基因的同源基因,和癌基因一样,这些同源基因的功能也多为细胞信号传导有关的基因。从酵母菌到人类的正常细胞几乎都有与病毒癌基因类似的片段。这种进化上的高度保守性表明它们具有重要的生物学意义,同时也提示病毒癌基因可能起源于这些同源基因。推测其起源过程为这些同源基因转录后形成的 mRNA 被逆转录病毒捕获,插入到逆转录病毒基因组中,就形成了病毒癌基因。

(一)癌基因的命名

许多癌基因都以最先见于的病毒来命名,如见于猴肉瘤病毒(Simian sarcoma)的称为 sis 基因,见于鸟类髓细胞增多症病毒(Myelocytomatosis)的称为 myc 基因等。最早发现的病毒癌基因是鸡 Rous 肉瘤病毒的 v - src 基因,以后又发现了与之同源的、见于正常鸡细胞的细胞癌基因(c - src)。最早发现的人类癌基因是 H - ras 基因,它是通过用人膀胱癌细胞系提取的 DNA 片段转染小鼠细胞,引起后者恶性转化而证实。以后在其他许多肿瘤和白血病也证明了人癌基因的存在。

(二)癌基因的功能和分类

已知的癌基因已近 100 种,其中许多已定位不同的染色体区带。这些基因与细胞的生长、增殖等基本功能有关。它们或编码生长因子、生长因子受体和蛋白激酶而在生长信号的传递和细胞分裂中发挥作用;或者编码 DNA 结合蛋白而参与基因的表达或复制的调控(表 11 - 1)。因此,可以按原癌基因的产物将其分为若干类型。如以 src 为代表的酪氨酸激酶类,以 ras 为代表的 G 蛋白类,以 myc 为代表的核蛋白类,以 sis 为代表的生长因子类,以 reb 为代表的生长因子受体类等。

(三)原癌基因的激活

1. 突变　体细胞内的原癌基因可以因点突变而产生异常的基因产物,成为癌基因;也可由于点突变使基因摆脱正常的调控而过度表达。因此,突变激活又称为激活的质变模式(qualitative model)。例如在膀胱癌细胞株由于癌基因 ras 的 12 位密码子 GGC 变为 GTC,使甘氨酸变为缬氨酸,结果导致细胞具有转化细胞的特征。现今已在膀胱癌、结肠癌等许多肿瘤发现了 ras 基因,后者编码一种膜蛋白,称为 p21 蛋白。

2. 易位激活　尽管人们很早就认识到染色体异常在肿瘤发生中可能起重要的作用,但只是在癌基因和肿瘤抑制基因发现后,其作用机制才逐渐明确。易位导致癌基因的重排或融合,产生异常的蛋白而使细胞转化。例如,慢性粒细胞白血病 9;22 易位,形成了一

种结构与功能异常的融合基因 bcr - abl。它编码的蛋白能促成细胞的恶性转化。

表 11 - 1　一些癌基因

	癌基因	来源	染色体定位	生化性质
信号传导蛋白	abl	Abelson 鼠白血病病毒	9q34	蛋白激酶
	src	鸡 Rous 肉瘤病毒	20q12 - 13	蛋白激酶
	trk	人大肠癌	1q32	蛋白激酶
	H - ras	Harvery 大鼠肉瘤病毒	11p15.5	GTPase
	N - ras	各种人类肿瘤（如神经母细胞瘤）	1p13	GTPase
	sis	猴肉瘤病毒	22q12.3 - 13.1	血小板生长因子（PLGF）
β 链分泌生长因子	erb - A		17q21 - 22	固醇受体
生长因子细胞表面受体	myc	鸡肉瘤	8q24	结合 DNA
其他	核蛋白结合蛋白			
	N - myc	人神经母细胞瘤	2p24	未知

原癌基因通过易位插到强力的启动子附近也可导致激活。Burkitt 淋巴瘤的 t(8;14) 即 c - myc 癌基因由 8 号染色体易位到 14 号染色体的免疫球蛋白重链基因附近，易位使 c - myc 置于免疫球蛋白 H 链基因的启动子控制下。免疫球蛋白基因是一个活跃的基因，为了抵抗进入体内的各种抗原，它不断编码各种抗体蛋白，其启动子特别活跃，因而易位的 c - myc 基因转录活性明显增高。增多的 myc 蛋白质使一些控制生长的基因活化，最终导致细胞恶变。

3. 病毒插入　病毒插入带来两个后果：一个是病毒本身带有的癌基因（v - onc）插入，使癌基因产物在细胞内表达；另一个是病毒带有强启动子，如果插入到细胞癌基因附近时会使细胞癌基因强表达。

4. 癌基因扩增　原癌基因还可因某种原因自身扩增而过度表达。在肿瘤细胞尤其是胚胎神经组织肿瘤细胞中有时见到的双微体（double minutes）和染色体上的均染区（homogenously staining region）就是原癌基因 DNA 片段扩增的表现。例如，在肿瘤细胞中 c - myc 癌基因可扩增数百到数千倍。

二、肿瘤抑制基因

肿瘤抑制基因又称为抑癌基因或抗癌基因（anti - oncogene）。它们的功能是抑制细胞的生长和分裂，促进细胞的分化，或者诱发细胞凋亡。20 世纪 60 年代，有人把肿瘤细胞和正常细胞融合，发现融合后的杂种细胞失去了肿瘤细胞的表型，因此推测正常细胞中

存在抑制肿瘤发生、促进细胞分化的基因:肿瘤抑制基因。后来的研究证明了这一推测。这类基因功能多为显性,只有当两个等位基因均因突变或缺失而丧失功能,即处于纯合失活状态时,细胞的生长就会失去控制,进而恶性生长,又称为隐性癌基因。表 11-2 列出了一些抑癌基因,其中对 Rb 基因和 p53 基因的研究比较深入。

表 11-2 一些肿瘤抑制基因及其产物

肿瘤抑制基因	染色体定位	基因产物及其功能	基因异常引起的肿瘤	
			遗传型	散发型
Rb1	13q14	p110 细胞周期调节	视网膜母细胞瘤	小细胞肺癌等
WT1	11p13	锌脂蛋白,结合 DNA	Willm 瘤	肺癌等
p53	17p13.1	p53,细胞周期调节	Li-Frameni 综合征	肺癌、乳腺癌等
NF1	17p11.2	GTP 酶活化蛋白	神经纤维病,Ⅰ型	-
DCC	18q21	参与细胞表面作用	未知	结肠直肠癌
APC	5q21		家族性腺瘤息肉	
MCC	5q21-22		家族性腺瘤息肉	

Rb 基因是在视网膜母细胞瘤的研究中发现,是一个典型的抑癌基因。在视网膜母细胞瘤细胞中发现在 13 号染色体长臂上发现缺失,推测此处有抑癌基因。对缺失部位的进一步分析发现了 Rb 基因。Rb 基因定位于 13 号染色体 1 区 4 带,全长约 200 kb,有 27 个外显子,编码 924 个氨基酸的核磷蛋白(Rb 蛋白),相对分子质量为 110 kDa。细胞只要有一个正常的等位基因就具有抑制肿瘤细胞增殖生长的作用。如果 Rb 基因的两个等位基因均丧失功能,就会促进细胞的癌变。Rb 基因的缺失或功能丧失不仅见于视网膜母细胞瘤,而且还见于骨肉瘤、小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤中。

另一个研究的比较深入的抑癌基因是 p53 基因。p53 基因编码一个相对分子质量为 53 kDa 的蛋白,故称其为 p53。该基因定位于 17p13.1,全长 20 kb,有 11 个外显子,基因产物 P53 蛋白是核内的一种磷酸化蛋白,由 393 个氨基酸组成。DNA 损伤、应急等可引起细胞内 p53 基因表达升高。而 p53 蛋白作为转录因子与特定的 DNA 序列结合,调节一系列下游基因的表达,进而诱导细胞周期 G_1 期阻断、细胞凋亡和细胞分化,保护基因组的完整性及抑制肿瘤细胞的生长等。p53 基因的功能形式为一个四聚体,两个等位基因均可参与编码四聚体的亚基。只有四个亚基均正常时 p53 的功能才正常,因此一个等位基因的突变将会失去其抑制肿瘤的功能。这和 Rb 基因不同。p53 基因具有"广谱性",在 50% 左右的人类肿瘤中存在 p53 基因异常。

在许多肿瘤细胞中发现了抑癌基因的失活。已经发现的抑制基因及其在肿瘤发病中的作用见表 11-2。

三、肿瘤转移基因和抑制转移基因

恶性肿瘤的转移是一个复杂的过程,包括瘤细胞由原发肿瘤脱落,进入细胞外基质和

血管或淋巴管,并在远处适宜的组织中生长。近年来的研究发现,存在着促进转移的基因(metastatic genes)和抑制转移的基因(metastasis suppressor genes)。

(一)转移基因

瘤细胞的浸润能力与其分泌的能降解基质的蛋白有关,已知内糖苷酶和Ⅳ型胶原酶能降解基底膜中的相应成分,增加瘤细胞侵袭基底膜的能力。在人和小鼠中已发现 nm23 基因的表达与乳腺癌等肿瘤的转移密切相关。nm23 基因编码一个 17kd 的蛋白质,基因在转移的乳腺癌中表达高,而在无转移的肿瘤中表达低,提示 nm23 是一个肿瘤转移基因。至于它如何抑制肿瘤转移还有待阐明。用许多癌基因 ras、fos、mos、src,或突变了的肿瘤抑制基因如 p53 基因的片段转染培养中的细胞,都可提高这些细胞的浸润和转移能力。

(二)转移抑制基因

一些编码细胞表面受体的基因可能和瘤细胞的转移有关。例如,整合素(integrin)是一类细胞表面黏合受体,能识别细胞基质中的黏附蛋白,起着固定细胞抑制其迁移的作用。可以设想,这些受体基因的突变和失去功能将有利于瘤细胞的转移。一些基因编码的蛋白酶能够直接或间接地抑制具有促进转移的蛋白。例如,金属蛋白组织抑制因子基因(TIMP)编码一种糖蛋白,能与转移密切相关的胶原酶结合,降低瘤细胞的侵袭和转移能力。

除了肿瘤细胞外,受体细胞的一些基因在转移灶生成中也具有一定意义。由此可见,转移基因、转移抑制基因与宿主有关基因在表达最终决定肿瘤细胞的转移。

综上所述,肿瘤的发生发展是一个复杂的生物学过程,它是细胞遗传物质异常的结果,同时也涉及机体的内环境中的各种因素,包括机体的免疫能力、各种生长因子和生物活性物质,而它们都是基因表达的结果,其中癌基因与抑癌基因的异常起着关键的作用。

第三节　肿瘤细胞的染色体

正常细胞内染色体数量和结构是稳定的,染色体受到损伤是细胞癌变的重要原因之一。细胞癌变后,染色体的稳定性降低,导致染色体的结构发生变化。很久以前已注意到,几乎所有肿瘤细胞都有染色体异常,且被认为是癌细胞的特征。自 1960 年在慢性粒细胞白血病(CML)患者发现了 Ph 染色体后,对肿瘤染色体异常的研究已发展为遗传学的一个分支,即肿瘤细胞遗传学。它的任务是阐明染色体畸变与肿瘤之间的关系,同时把获得的知识用于临床,如通过染色体检查来协助肿瘤的诊断、鉴别、预后和指导治疗。

一个肿瘤的瘤细胞染色体常有许多共同的异常,这可以用它们都来源于一个共同的突变细胞,即肿瘤发生单克隆学说来解释。但是癌细胞群体又受内外环境的影响而处于不变异之中,因此这些细胞的核型常常不完全相同,而且在同一肿瘤的发展过程中,核型也可以不演变。一些染色体畸变致死性的,而另一些畸变却能使细胞获得生长优势,因之肿瘤细胞群体经常处于选择和演变之中。肿瘤细胞群通过淘汰和生长优势,逐渐形成占主导地位的细胞群体,即干系(stem line)。干系的染色体数称为众数(modal number)。干系以外有时还有非主导细胞系,称为旁系(side line)。然而由于条件改变,旁系可以发

展为干系。有的肿瘤没有明显的干系,有的则可以有两个或两个以上的干系。

一、肿瘤细胞的染色体数目

正常人体细胞为二倍体细胞,肿瘤细胞多数为非整倍体,非整倍体有两种情况。①染色体虽然不是46但在46上下,比46多的称超二倍体(hyperdiploid),比46少的称亚二倍体(hypodiploid)。瘤细胞染色体的增多或减少并不是随机的。例如许多肿瘤比较常见到的是8、9、12和21号染色体的增多或7、22、Y染色体的减少。②染色体数成倍地增加(3倍、4倍)称为高异倍性,但通常不是完整的倍数,故称为高异倍体。许多实体肿瘤染色体数或者在二倍体数上下,或在3~4倍数之间,而癌性胸腹水的染色体数变化更大。

二、肿瘤细胞的染色体结构

在56种肿瘤细胞中发现3 152种染色体结构异常,包括易位、缺失、重复、环状染色体和双着丝粒染色体等。结构异常的染色体又称为标记染色体(marker chromosome)。标记染色体分为两种:一种是非特异性的,它只见于少数肿瘤细胞,对整个肿瘤来说不具有代表性;另一种是特异性的,它经常出现在某一类肿瘤,对该肿瘤具有代表性。特异标记染色体的存在支持肿瘤起源于一个突变细胞的设想,现将最重要的特异标记染色体介绍如下。

1. Ph染色体(费城1号染色体) Nowell及Hungerford于1960年发现慢性粒细胞性白血病(CML)血中有一个小于G组的染色体,由于首先在美国费城(Philadelphia)发现,故命名为Ph染色体。最初认为是22号染色体的长臂缺失所致,后经显带证明是9号和22号染色体长臂易位的结果。易位使9号染色体长臂(9q34)上的原癌基因abl和22号染色体(22q11)上的bcr(break point cluster region)基因重新组合成融合基因。后者具有增高了的酪氨酸激酶活性,这是慢性粒细胞性白血病的发病原因。Ph的重要临床意义在于:大约95%的慢性粒细胞性白血病病例都是Ph阳性,因此它可以作为诊断的依据,也可以用以区别临床上相似,但Ph为阴性的其他血液病(如骨髓纤维化等)。有时Ph先于临床症状出现,故又可用于早期诊断。此外,已知Ph阴性的慢性粒细胞性白血病患者对治疗反应差,预后不佳。

2. 14q+染色体 在90%的Burkitt淋巴瘤(非洲儿童恶性淋巴瘤)病例中可以见到一个长臂增长的14号染色体(14q+)。这是一条8号染色体长臂末端的一段(8q24)易位到了14号长臂末端(14q32),形成了8q-和14q+两个异常染色体。

除了上述两个高度特异性标记染色体外,其他尚有:脑膜瘤时的22号染色体长臂缺失(22q-)或整个22丢失(-22);少数视网膜母细胞瘤患者的13号染色体长臂缺失(13q-)等。另有一些标记染色体和染色体结构异常不是某一肿瘤所特有,例如巨大亚中着丝粒染色体、巨大近端着丝粒染色体、双微体、染色体粉碎等(表11-3)。

表 11-3 一些肿瘤常见的染色体异常

病名	染色体异常
	Ph,t(9;22)
慢性粒细胞性白血病	t(8;14),t(2;8),t(8;22)
Burkitt 淋巴瘤	+8;7q,5q 或 -5
急性非淋巴细胞白血病	t(8;21),t(15;17),t(9;22)
	t(11;14),+12
慢性淋巴细胞白血病	t(?;11),t(1;9),t(7;12),t(9;14)
急性淋巴细胞白血病	t(8;14),t(4;11),+21
	t(4;11),+12
恶性淋巴瘤	14q+,+12
小细胞肺癌	del(3)(p14-23)
卵巢乳头状腺癌	t(6;14)
神经母细胞瘤	del 或 t(1;?)(p 32-36;?)
脑膜瘤	13q
Wilms 瘤	-22,22q
睾丸癌	11p
畸胎瘤	1(12p)

三、脆性部位

在人类染色体上有一些易发生断裂的部位,称为可遗传的脆性部位(fragile sites)。其中一些与瘤细胞染色体异常的断裂点一致或相邻,另一些与已知癌基因的部位一致或相邻,它们与肿瘤的关系尚待阐明。

四、染色体不稳定综合征

有一些隐性遗传病患者除易患肿瘤外,同时还有全身染色体容易断裂或对紫外线特别敏感的特点,这表明肿瘤与染色体不稳定之间有某种联系,这一类疾病称为染色体不稳定综合征,现介绍如下几种。

(一)Fanconi 贫血

Fanconi 贫血(Fanconi's anemia)是一种儿童期的骨髓疾病,表现为全血细胞减少,故又称为先天性血细胞减少症(congenial pancytopenia)。患者有贫血、易疲乏、易出血和感染等症状,并常伴有先天畸形,尤其是大拇指或桡骨发育不良(或缺如),以及皮肤色素沉着等。患者的染色体自发断裂率明显增高,单体断裂、裂隙等染色单体畸变很多,双着丝

粒体、断片、核内复制也很常见。约10%患者转变为白血病(主要是粒单型),且死于白血病者比正常人群高约20倍。

(二)Bloom综合征

Bloom综合征(Bloom's syndrome)多见于东欧犹太人的后裔。患者身材矮小,对日光敏感,故面部常有微血管扩张性红斑。患者外周血培养细胞有各种类型的染色体畸变和单体畸变,包括许多对称的四射体,姐妹染色单体交换率也比正常人高10倍。本病患者易患肿瘤或白血病。

(三)毛细血管扩张性共济失调

毛细血管扩张性共济失调(ataxia telangiectasia,AT)为一种多见于儿童期的染色体隐性遗传病。1岁左右即可发病,表现为小脑性共济失调;6岁后眼和面、颈部出现瘤样小血管扩张。由于常有免疫缺陷,患者常死于感染性疾病。AT患者也有较多的染色体断裂。染色体畸变是非随机的,但常见有14/14易位或其他涉及14号染色体的改变。此外,B、D及G组的染色体重排也比较常见。患者的细胞对X射线也特别敏感,其DNA修复能力明显下降。AT患者易患各种肿瘤,在45岁之前其患肿瘤的人数比正常人群增加3倍,主要是淋巴细胞白血病、淋巴瘤、网织细胞肉瘤等。人群中大约有1% AT的杂合子,他们占45岁以前死于肿瘤患者的5%。

(四)着色性干皮病

着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)患者皮肤对紫外线特别敏感,易出现多个的皮疹和色素沉着。患者染色体自发断裂率虽然没有增高。但在紫外线照射后明显上升,细胞也很容易死亡,存活下来的细胞由于DNA修复酶的缺陷而不能正常修复,常导致血管瘤、基底细胞癌等肿瘤发生。

五、杂合性丢失

发现很多视网膜母细胞瘤患者13号染色体上(13q14.1～q14.2)有缺失,推测这个区域有肿瘤相关基因。对缺失区域的分析导致了抑癌基因Rb的发现。由于缺失发生在同源染色体中的一条,因此这个区域内的等位基因只有一个,为"纯合子",尽管肿瘤周围未发生缺失的组织细胞是杂合子。这种现象在其他肿瘤也存在,叫杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)。一般用微卫星作为遗传标记来检测杂合性丢失。微卫星是一些串联重复序列,其重复单位为2～6 bp,重复次数可以发生变化。其在群体内的杂合度很高。

很多研究在寻找肿瘤细胞的杂合性丢失,试图通过对杂合性丢失区域的分析,寻找新的肿瘤相关基因。

第四节 肿瘤发生的遗传学说

关于正常细胞变为癌细胞的分子遗传学过程还不是非常清楚。为了解释细胞癌变的生物学过程,提出了几种学说。这其中包括单克隆起源学说,二次突变学说和多次打击学说。

一、单克隆起源学说

单克隆起源学说认为一个肿瘤的所有癌细胞来源于一个癌变的细胞，都是这个细胞分裂所产生的后代(单克隆)。许多肿瘤细胞群都具有相同的染色体畸变和同工酶，就是肿瘤发生的单克隆学说的证据。

二、二次突变学说

一些细胞的恶性转化需要两次或两次以上的突变。根据这一学说，肿瘤的发生是一个隐形性状，只要有一个正常的基因，就可以控制细胞，使其不会癌变。细胞癌变的原因是因为两个同源基因均因为突变而失去功能。第一次突变可能发生在生殖细胞或由父母遗传得来，为合子前突变，也可能发生在体细胞；第二次突变则发生在体细胞本身，这就是两次突变(击中)说。两次突变说对一些遗传性肿瘤，如视网膜母细胞瘤的发生作出了合理解释。视网膜母细胞瘤是婴儿视网膜发生的恶性肿瘤，发病率约1/20 000(活婴)。约40%的病例是遗传型，另外的为散发型。遗传型视网膜母细胞瘤患者一般从双亲获得一个突变的Rb基因(或者是含有Rb基因的染色体区域发生缺失)，其等位基因如果再次发生突变(体细胞突变)，这个细胞就会转化为肿瘤细胞。第一次突变发生在受精卵形成以前，第二次突变可以发生在受精卵形成以后。由于只需一次突变就会发病，故遗传型视网膜母细胞瘤患者的发病年龄较早，较易表现为双侧性或多发性。另外，60%的散发性病例，需要两个等位基因发生突变(两次突变)，所以其发病年龄较晚，且常为单侧。

三、多步损伤学说

多步损伤学说又称为多次打击学说。此学说认为细胞的癌变为多个基因突变，进而其功能异常的结果。这些基因涉及细胞分裂过程、细胞周期和细胞凋亡调控的异常。目前的研究证明许多肿瘤的发生是多步骤的，涉及多个相关基因。只有这多个基因均失去正常功能时，细胞才会癌变。结肠癌发生的过程中，就有多个基因的异常，其中包括ras癌基因和p53、APC和MCC等几个抑癌基因。就构成了肿瘤的家族性易感性的基础。如果这些基因异常中的任何一种是遗传性的，这个家族的成员就容易患肿瘤。

一些学者认为，体细胞癌变并不一定有基因结构(包括调控区)的改变，当基因以外的物质或因素如蛋白质、RNA、生物膜发生了改变，而这些改变也能使与细胞生长、分裂有关的基因异常关闭或启动，此时，细胞也能转化为癌细胞，这一观点称为基因外调节学说。近年来对遗传印记的研究表明，基因的修饰如甲基化也能影响肿瘤有关基因的表达，从而促进细胞的转化。

【思考题】

1. 哪些证据或者现象提示遗传因素在肿瘤的发生过程中起作用？

2. 癌基因其实在细胞中都有一定的功能，什么情况下它会变为癌基因？或者说它们如何激活？

3. 抑癌基因又被称作隐形癌基因，为什么？

4. 名词解释：proto－onc，c－onc，v－onc，肿瘤的干系和旁系，家族性癌和癌家族，杂合性丢失。

5. 肿瘤发生的遗传学学说有哪些？你认为肿瘤的发生是单基因遗传还是多基因遗传？

（朱运良）

第十二章

遗传病的诊断

遗传病的诊断是指对某病进行分析以确定其是否为遗传性疾病以及遗传方式。由于遗传病的种类繁多,有些遗传病的症状与某些非遗传疾病的相同,加之遗传异质性,要确诊一种疾病是否为遗传病比较困难。遗传病的诊断是项复杂的工作,它需要各个学科的密切配合。遗传病诊断包括常规诊断和分子诊断。常规诊断包括临床诊断、系谱分析、皮肤纹理检查、产前诊断、生化检查、细胞遗传学检查等。分子诊断是指基因诊断。

第一节　遗传病的常规诊断

一、临床诊断

临床诊断主要包括症状和体征、病史。

(一)症状和体征

症状和体征是诊断遗传病的重要依据。遗传病除有和其他疾病相同的症状和体征外,往往又有其本身特异性综合征。临床医生根据遗传病具有比较明显的特异性综合征,就可作出初步诊断。由于大多数遗传病在婴儿或儿童期即有症状和体征表现,故除观察外貌特征外,还要注意智力发育情况、身体发育快慢、体重增加速度、性器官及第二性征发育是否异常等。例如,若患儿智能发育不全,毛发黄并伴有腐臭尿时,可能为苯丙酮尿症患者;又如患者第二性征不发育、原发闭经、身材矮小,可疑为性染色体病。

(二)病史

由于遗传病多有家族聚集特征,所以病史的采集极为重要,病史采集应遵循的准确和详细的原则。对遗传病病史的采集应着重于患者的家族史、婚姻史和生育史。

家族史应重点了解患者家庭其他成员的健康状况、有无同种病史、发病年龄、未受累者现在的年龄、种族、病程特点等。婚姻史主要了解结婚年龄、次数、配偶健康状况及是否近亲婚配等。生育史则应了解生育年龄、胎次、孕期病史,有无流产、死产、早产、难产,产程情况(有无产伤、窒息等),孕期是否曾服过不当药物、是否接触过有毒物质、是否有电离辐射史、是否患过病毒性疾病等。

二、系谱分析

系谱分析是遗传病诊断的重要方法之一,确定遗传病的遗传方式必须依靠于系谱分析。

(一)系谱分析作用

进行系谱分析有助于区分遗传病与非遗传病,有助于区分单基因病与多基因病,有助于区分单基因病不同遗传方式。一个完整、准确的系谱也有助于估计遗传病的再发风险,这在遗传咨询中是非常重要的。这就要求医师在系谱分析时做到仔细和认真。

(二)系谱分析注意要点

进行系谱分析首先要绘制一个全面详尽、准确可靠的系谱,这是得出正确结论的前提。系谱分析时应注意以下几点。

1. 调查应充分、全面　在询问患者的家族史时,尽可能多调查家族成员的患病情况,一个完整的系谱应至少包括三代以上所有家庭成员的患病情况、婚姻情况及生育情况。如果调查不充分,系谱中世代数少、人数少,系谱分析将难以进行。

2. 信息要真实、可靠　不能仅凭患者或代诉人的介绍对患者家族中的其他成员作出诊断,应尽量对每一位有关成员作全面检查后作出诊断。当涉及重婚、非婚生子女、助孕(接受供卵或供精)、同父异母、同母异父、养子养女等特殊情况时,患者或代述人因有很大的心理压力往往不与医生合作,隐瞒真相甚至提供假材料,以致错绘系谱,极可能造成误诊。

3. 注意区分隐性遗传与新产生的基因突变　有的家庭中,遗传病是新的基因突变导致的,不可误认为是隐性遗传病。有些疾病系谱中,只有先证者,系谱中中没有其他患者,不能轻易确定为隐性遗传,需要其他方法再进一步确诊。

4. 注意基因的显、隐性相对性　基因的显、隐性相对性有两层含义。

(1)同一基因既可产生显性突变也可产生隐性突变　现已发现不少同一基因的不同突变既可产生显性遗传病,也可产生隐性遗传病的实例。例如,β-珠蛋白基因127位密码子的突变使β链的127位氨基酸从正常的谷氨酰胺变成了脯氨酸,从而形成Hb Houston,导致β^+-Houston地中海贫血,其属于常染色体显性遗传。但是β-珠蛋白基因26位密码子的突变,则使β链的26位氨基酸从正常的谷氨酰胺变成了赖氨酸,形成HbE,导致β^+-E-地中海贫血,其属于常染色体隐性遗传。

(2)同一基因的显性、隐性概念具有相对性　区分基因的显性、隐性通常是以它们所控制的性状在杂合状态下是否表现出来为标准的。但是同一遗传病可采用不同的观察指标而得出不同的遗传方式,所以基因的显性、隐性是相对的。例如,β-珠蛋白生成障碍

性贫血，突变基因纯合子有严重的贫血，而杂合子在正常情况下无贫血，这时突变基因相对于正常基因是隐性的；然而，当杂合子的红细胞处于氧分压低的情况下，红细胞可形成镰刀状，所以在细胞数目水平，观察红细胞呈现镰刀状，此时突变基因相对于正常基因是显性的。

（三）单基因病系谱分析的步骤

1. 判断遗传病的显隐性　首先观察系谱图，根据系谱特点，患者代代（指亲代与子代之间）是否具有连续性。有连续性的可能是显性致病基因控制的遗传病；不连续的可能由隐性致病基因控制。若图谱中有连续性和不连续现象，先以不连续现象为分析基础。

2. 判断遗传病属于性连锁遗传，还是常染色体遗传　判断出显隐性致病基因后，再看此遗传方式是否与性别有关。先从性连锁遗传来考虑：若传男不传女，可能属于 Y 连锁遗传；若患者女多男少，可能 X 连锁显性遗传；若患者男多女少，则可能 X 连锁隐性遗传。如系谱符合这些条件，则为可能性连锁遗传，否则为常染色体遗传。

3. 验证遗传病遗传方式　在初步推断的基础上，根据图谱写出相关亲代的基因型，验证子代是否能得到系谱中子代的那些表现型。如验证结果与题意吻合，则证明推论成立。

（四）单基因病系谱分析举例

例如，请判断系谱（图 12－1）中的遗传方式，并写出先证者及父母的基因型。

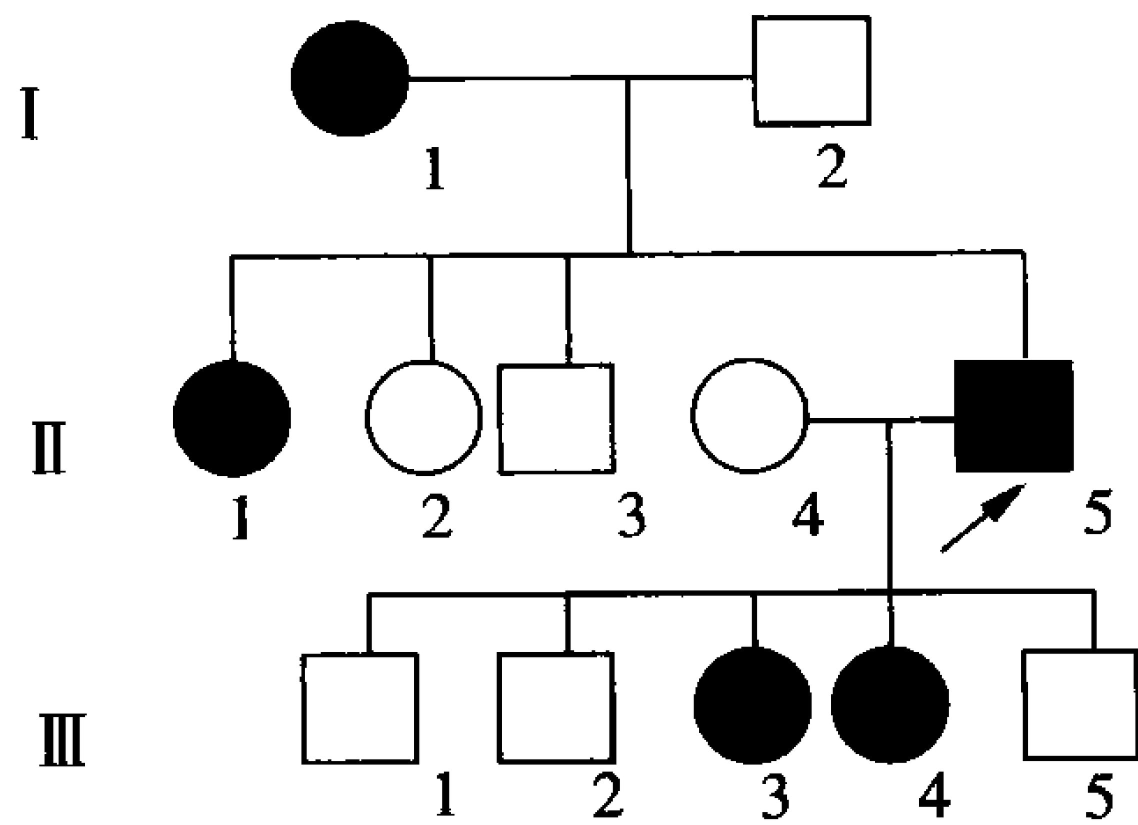


图 12－1　系谱分析

分析：①代代有患者，具有连续性；②女性患者多于男性患者（女 4、男 1）；③男性患者的女儿都患病；④女性患者的子女各有 1/2 是患者。

此系谱遗传方式为 X 连锁显性遗传。

根据系谱写出 $Ⅰ_1$、$Ⅰ_2$、$Ⅱ_4$、$Ⅱ_5$的基因型，验证系谱中子代的表现型是否成立。验证过程见图 12－2、图 12－3。

通过验证，子代的表现型与系谱吻合，因此，推断成立，即该病属于 XD 病。实际操作中，此步骤可简化，写出亲代基因型后，便可观察出子代可能的表现型。

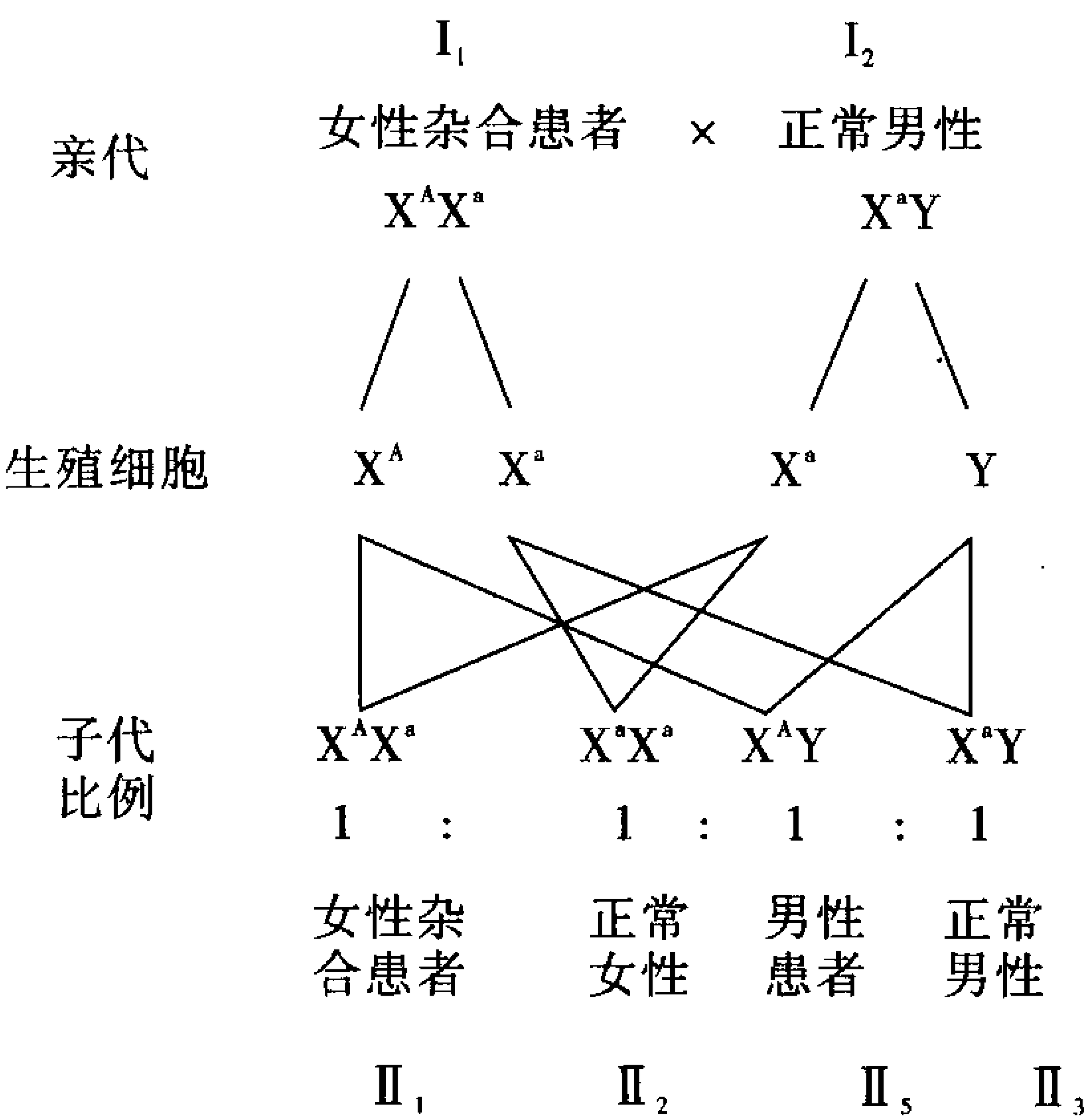


图 12－2 I_1 和 I_2 婚配图解

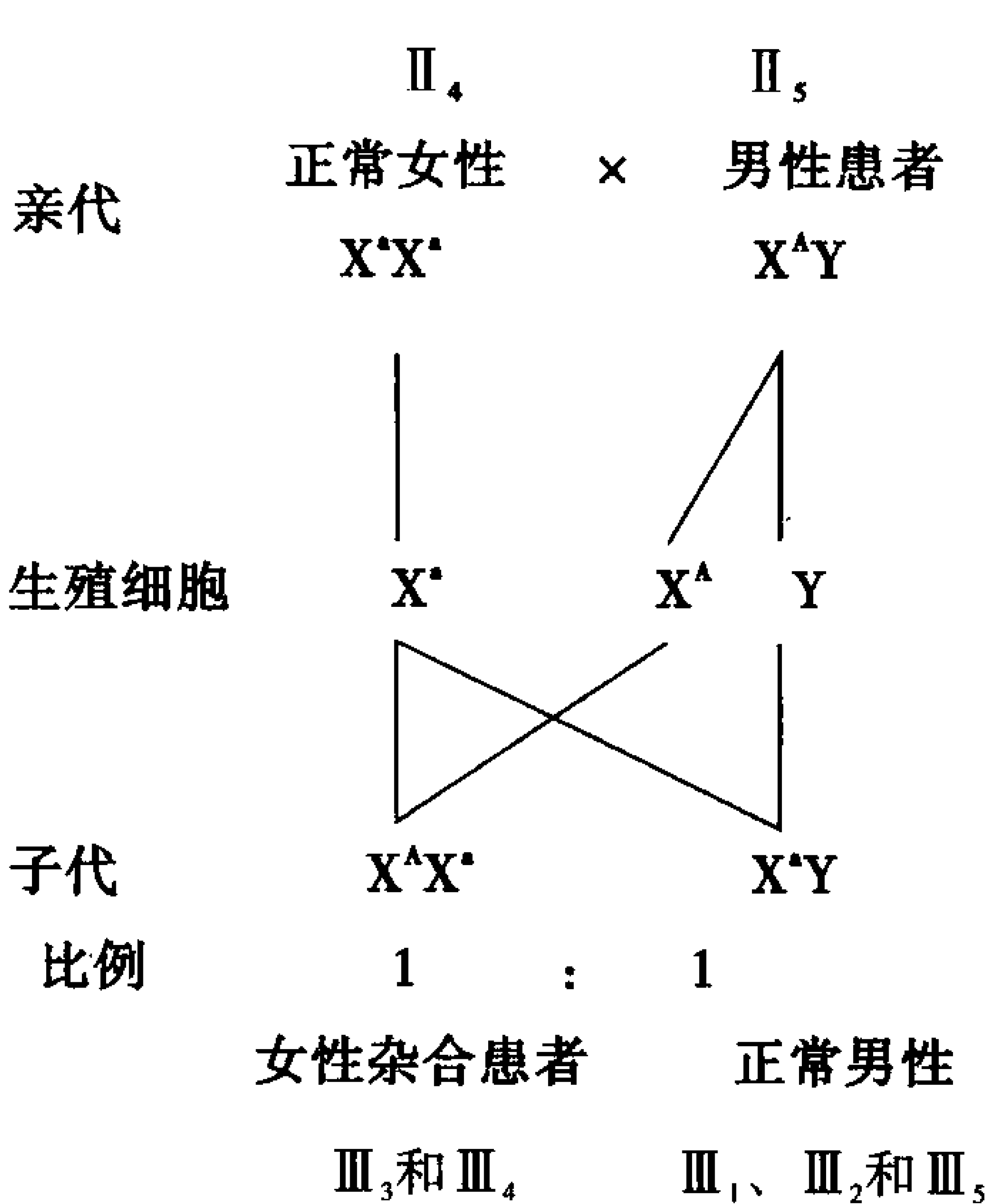


图 12－3 II_4 和 II_5 婚配图解

三、皮肤纹理分析

人体的皮肤由表皮和真皮组成。真皮乳头向表皮突起，构成许多整齐的乳头线称为嵴线，嵴线之间凹陷部分为沟。皮嵴和皮沟就形成各种皮肤纹理，亦称皮纹。人体的皮肤纹理属多基因遗传，具个体特异型。皮肤纹理形成于胚胎 14 周，一旦形成终生不变，所以皮纹具有高度稳定性的特点。在 20 世纪 60 年代，随着对染色体遗传病的研究，发现染色体病患者大多伴随皮肤纹理的改变，所以皮肤纹理分析可作为遗传病的一种辅助诊断手段。在遗传病群体普查时，也可作为一种参考指标。

皮纹包括指纹、掌纹、指褶纹、掌褶纹、足纹，其中研究最多的是指纹和掌纹。

(一)人类正常的皮肤纹理

1. 指纹类型　指纹是指手指末端腹面的皮纹。根据嵴纹的走向和三叉点有无和数目，可将指纹分为斗形纹、箕形纹、弓形纹三种类型。所谓三叉点是指三个不同走向的嵴纹交汇点，呈“Y”或“人”字形。

(1)弓形纹　由平行的弓形嵴纹从一侧走向另一侧，中间隆起弓形，无三叉点。根据弓形的弯度分为帐弓纹和简弓纹。帐弓纹是指弓形的弯度大、隆起似帐篷状的弓形纹。其他弯度小、非隆起的弓形纹，称为简弓纹(图 12－4)。

(2)箕形纹　嵴纹从一侧向斜上方发出后弯曲，再转回始发的一侧，形似簸箕状。发生弯曲的顶端为箕头，下方开口处称为箕口。若箕口朝向尺侧(朝向小指)称为正箕或称尺箕；箕口朝向桡侧(朝向拇指)称为反箕或称桡箕。箕形纹有一个三叉点(图 12－4)。

(3)斗形纹　嵴纹走向可分为同心环形(环斗纹)或螺旋状(螺斗纹)。另一类特殊的斗形纹由两个箕形纹组成，称为双箕斗。斗形纹有两个或两个以上三叉点(图 12－4)。



图 12－4　各种指纹类型

2. 指嵴纹计数　从指纹的中心点到三叉点画一连线，计数这条连线跨过的嵴纹数目，称为嵴纹计数。

（1）不同指纹的嵴纹数计算　弓形纹有一个中心点，无三叉点，其嵴纹数为 0。箕形纹有一个中心点和一个三叉点，故有一个嵴纹数。一般斗形纹有一个中心点和两个三叉点，故有两个嵴纹数，取两个中较大的为准；双箕斗有两个中心点和两个三叉点，先计算两中心点与各自三叉点的嵴纹数，再计算两中心连线所通过的嵴纹数，然后用三个数的和除以 2，即为该指纹的嵴纹数。

（2）总指嵴纹数　总指嵴纹数是指十指嵴纹数总和，一般用 TFRC 表示。我国男性 TFRC 平均值约为 148 条，女性约为 138 条。

3. 掌纹　手掌中的皮纹称为掌纹。掌纹由以下几部分组成。

（1）大鱼际区　位于大拇指下方。

（2）小鱼际区　位于小拇指下方。

（3）指间区　从大拇指到小拇指的指根部间区域，分别写作 I_1、I_2、I_3、I_4。

（4）五个三叉点　由示指、中指、无名指、小拇指指基部的各有一个三叉点，依次用 a、b、c、d 表示；在腕横纹的上方有一三叉点，称轴三叉点，用 t 表示。

（5）四条主线　从三叉点 a、b、c、d 各引出一条主线，依次用 A 线，B 线，C 线和 D 线表示；A 线通向小鱼际区，B 线通向小拇指的指根部附近，C 线通向 I_4，D 线通向 I_2（图 12－5）。

（6）atd 角　从指基部三叉点 a 和三叉点 d 分别画直线与三叉点 t 相连，即构成 atd 角（图 12－5）。可用量角器测量 atd 角度的大小。我国正常人的 atd 角平均约为 41°。t 的位置越靠近掌心，则 atd 角增大。

4. 指褶纹和掌褶纹　手指和手掌的关节弯曲活动处明显可见的褶纹，分别称为指褶纹和掌褶纹。它们在某些遗传病诊断中具有一定价值。

（1）指褶纹　正常人除拇指只有一条指褶纹外，其余各指都有二条褶纹与各指关节

相对应(图 12-6)。

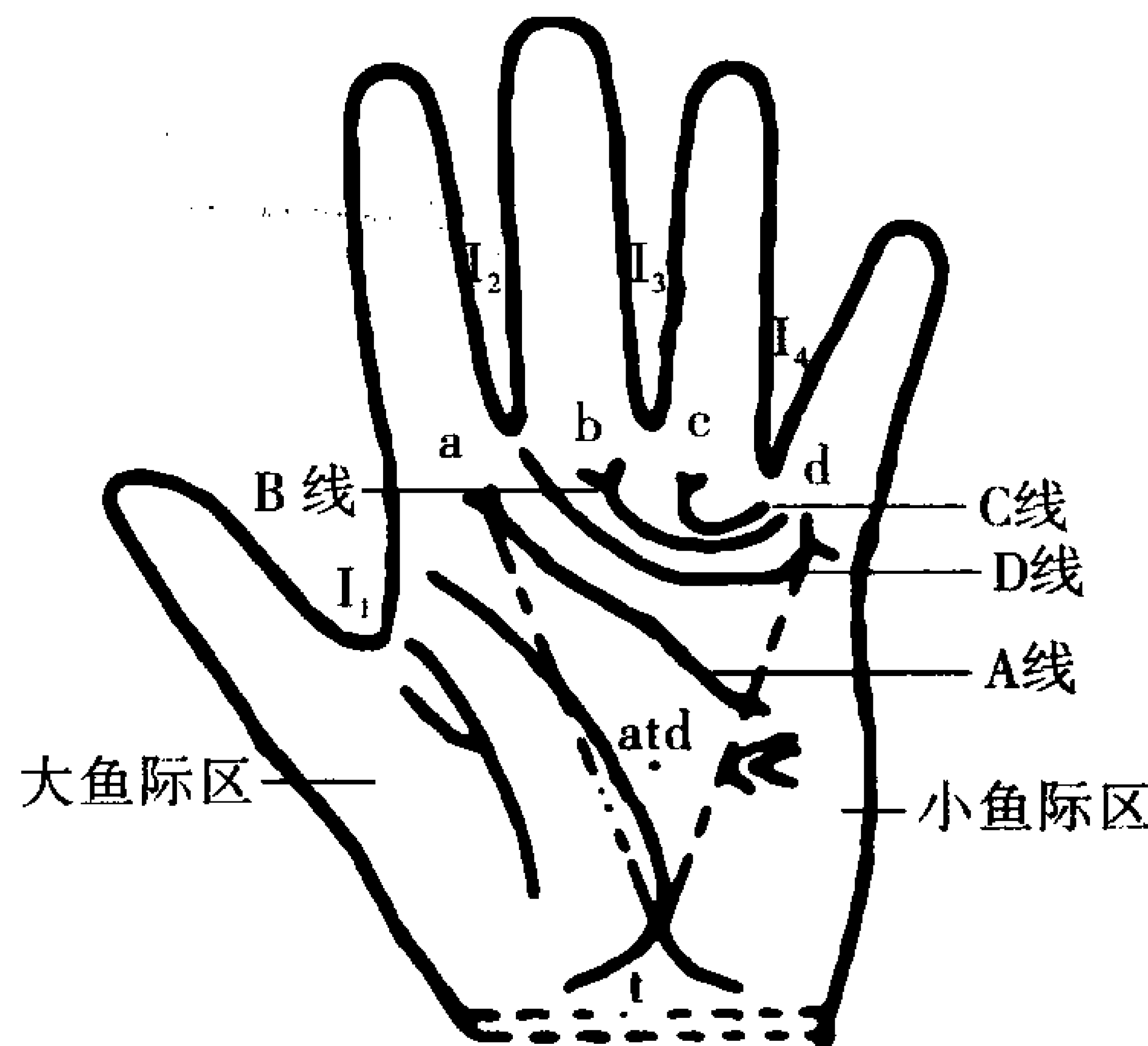


图 12-5 正常人掌纹

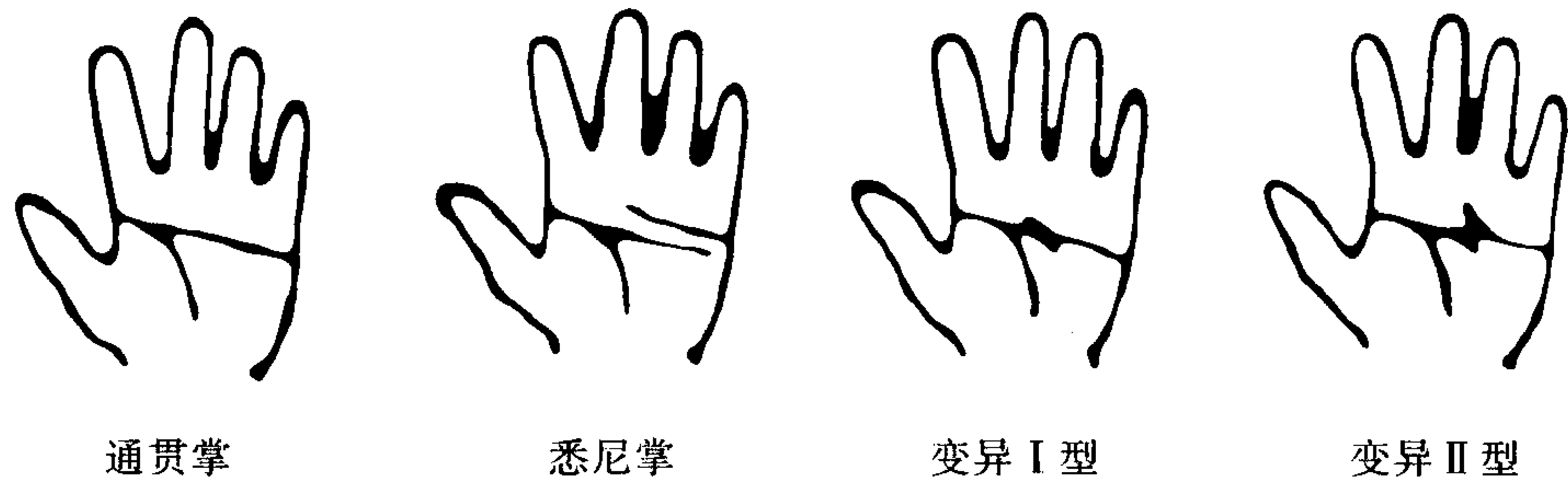


图 12-6 正常人的指褶纹和掌褶纹

(2)掌褶纹 正常人的手掌褶纹有三条:远侧横褶纹、近侧横褶纹和大鱼际纵褶纹。腕关节处有两条褶线,分别成为远侧腕关节褶纹、近侧腕关节褶纹(图 12-6)。

(3)t 距百分比 三叉点 t 至远侧腕关节褶纹的距离称为 t 距,t 距与中指掌面基部褶纹至远侧腕关节褶纹距离的百分比称为 t 距百分比。一般 atd 角越大,三叉点 t 越远离远侧腕关节褶纹,t 距越大,t 距百分比越大。

(4)人的手掌褶纹变异类型 人的三条手掌褶纹分布可出现变异,常见的变异类型有如下四种:①通贯掌,远侧横褶纹和近侧横褶纹完全重合为一条直线贯穿全掌,又称猿线;②悉尼掌,远侧横褶纹走向正常,近侧横褶纹通贯全掌,这种掌褶纹因多见于澳大利亚的正常悉尼人群中的而得名;③变异 Ⅰ 型,近侧横褶纹与远侧横褶纹借助一条短的褶纹相连,又称为桥贯手;④变异 Ⅱ 型,近侧横褶纹与远侧横褶纹彼此重叠,横贯全手,在其上下各伸出一个分叉,又称为叉贯手见(图 12-7)。



通贯掌 悉尼掌 变异 Ⅰ 型 变异 Ⅱ 型

图 12-7 正常人掌褶纹各种变异类型图

5. 脚掌纹 在脚趾和脚掌上的皮纹中,目前研究最多的是拇趾球部的皮纹,并且具有一定的临床意义。拇趾球部皮纹类型有弓、箕、斗三种。按照皮纹的走向具体可分为七种类型:胫侧弓形纹、近侧弓形纹、腓侧弓形纹、胫侧箕形纹、远侧箕形纹、腓侧箕形纹、斗形纹(图 12-8)。

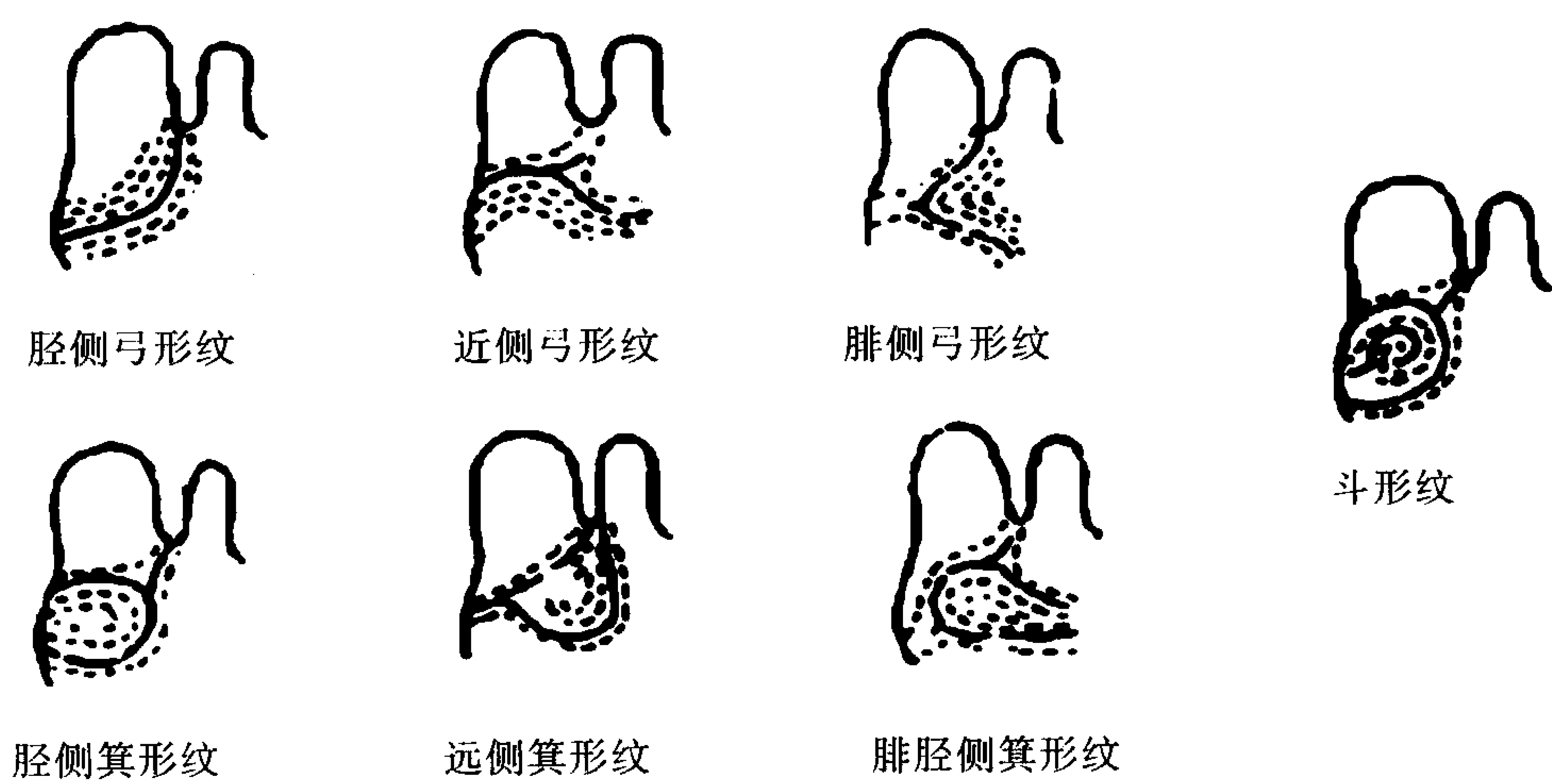


图 12－8　拇趾球区皮纹类型

(二)皮纹检查的临床意义

皮纹变化与某些染色体异常、先天性疾病以及不明原因的综合征有一定相关,但它的变化不是特异的,因为人群中皮纹的变异比较,广泛,少数个体也会出现某些染色体病等患者所具有的特殊纹理变化,因此皮肤纹理分析在遗传病诊断上只能作为辅助诊断疾病的初筛的方法,必须结合临床诊断及染色体等检查才能作出正确诊断。下面是一些常见染色体病患者的皮肤纹理特征(表 12－1)。

表 12－1　常见染色体病患者的皮肤纹理特征

皮纹特征	正常人群(%)	21－三体综合征(%)	18－三体综合征(%)	13－三体综合征(%)	$5p^-$综合征(%)	45，X (%)
指纹中弓形纹数多于 7 个	1		80	多见		
指纹中斗形纹数多于 8 个	8				32	
TFRC			低	低		≥200
第五指只有一条指褶纹	0.5	17	40			
通贯掌(双手)	2	31	25	62	35	
45° < atd < 56°	3	82				多见
atd > 56°	3		25	81	80	
A 主线指向大鱼际	11			91		57
胫侧弓形纹	0.5	72				

四、生化检查

生化检查是临床遗传病诊断中的重要辅助手段。遗传病是由于基因结构异常,导致酶或结构蛋白的质或量的变化,进而导致代谢紊乱或结构蛋白功能变化或丧失的结果。因此可以借助生物化学方法定性、定量分析蛋白质或酶分子结构或酶促反应过程中的底物或产物进行分析,可为遗传病的诊断提供重要依据。

不同类型的遗传病的缺陷不同,生化检查也各种各样。生化检查包括酶活性检测,蛋白质结构检测、代谢物分析等。其中最主要的是酶活性检测。

(一)酶活性和蛋白质结构检测

对酶活性和蛋白质的结构检测是确诊某些单基因遗传病的主要方法。检测酶和蛋白质的材料主要有血液和特定的组织、细胞,如肝细胞、皮肤成纤维细胞、肾细胞等。但是,许多基因的表达具有特定的时空性,因此,某种酶缺乏不一定在发育的任何阶段及所有的组织中都能检测到,例如苯丙氨酸羟化酶必须用肝组织活检,而在血细胞中无法检测到。

(二)代谢物分析

由于基因突变,导致酶的缺陷,引起一系列代谢紊乱,如代谢底物、中间产物、终产物及旁路代谢产物发生质和量的改变。因此,通过测定代谢底物、中间产物、终产物及旁路代谢产物的质和量的改变,可有助于遗传性代谢病的诊断。如通过测定尿中苯丙酮酸或苯乙酸的浓度可诊断苯丙酮尿症。

五、细胞遗传学检查

细胞遗传学检查是较早应用于遗传病诊断的辅助手段,其主要适用于染色体病的诊断。人们可从显微角度直接观察到染色体是否出现异常。主要方法包括染色体检查和性染色质检查两种。

(一)染色体检查

染色体检查,也称为核型分析,是确诊染色体病的主要方法。随着显带技术的发展,尤其高分辨显带技术的应用,人们已能准确地判断和发现更多的染色体结构异常,甚至发现染色体微畸变。染色体检查标本大多取外周血做淋巴细胞的培养,产前诊断时取胎儿的脐带血、绒毛细胞、羊水脱落细胞等。

一般认为出现下列情况之一时,应建议进行染色体检查:①有明显的智力发育不全、生长迟缓伴有其他先天畸形者;②家族已有染色体异常或先天畸形患儿的妇女,要做染色体检查进行产前诊断,避免患儿出生;③不孕、不育或有多发性流产、早产、死产情况的夫妇;④原发性闭经和女性不育症;⑤无精子症和男性不育症;⑥两性内外生殖器畸形者;⑦疑为脆性 X 综合征的患者及其父母;⑧原因不明的智力低下伴有大耳、大睾丸和多动症的患者;⑨35 岁以上的高龄孕妇,或孕前孕期曾接触各种致畸物质的孕妇,要做染色体检查进行产前诊断。

随着染色体检查技术的不断改进,染色体病种不断增多,染色体检查的适应证也将日

趋增多。

（二）性染色质检查

性染色质检查，可作为染色体检查的一种辅助手段，包括X染色质和Y染色质检查。性染色质检查的方法简单，不需细胞培养。可直接采集口腔黏膜细胞、阴道黏膜细胞、毛囊细胞、羊水脱落细胞或绒毛膜细胞。根据X染色质和Y染色质的数目，可推测出核型中性染色体的数目。正常女性有一个X染色质而无Y染色质，正常男性无X染色质而有一个Y染色质。如果女性无X染色质，则可能为45，X（Turner综合征）；如果女性有2个X染色质，核型可能为47，XXX；如果男性有一个X染色质，一个Y染色质，核型可能为47，XXY；如果男性有2个Y染色质，而无X染色质，则核型可能为47，XYY，以此类推。

性染色质检查主要用于疑为两性畸形或性染色体数目异常的染色体病诊断或产前诊断，但确诊仍需依靠染色体检查。

六、产前诊断

产前诊断，又称宫内诊断，是通过直接或间接的方法对宫内胎儿进行遗传学分析，以判断胎儿是否患有某种遗传病。如果确认胎儿正常，则继续妊娠至足月生产，是预防遗传病患儿出生的有效手段。

（一）产前诊断适应证选择原则

1. 有高风险且危害较大的遗传病。

2. 目前已有对该病进行产前诊断的手段和方法。

（二）产前诊断选择对象

一般具有以下情况时，可进行产前诊断：①夫妇之一有染色体畸变，特别是平衡易位携带者，或夫妇核型正常，但生育过染色体病患儿的孕妇；②夫妇之一有先天性代谢缺陷或有单基因病的，或生育过这种患儿的孕妇；③夫妇之一有开放性神经管畸形，或是生育过这种畸形儿的孕妇；④夫妇双方均为常染色体隐性遗传病基因携带者，或孕妇是X连锁隐性遗传病基因携带者的孕妇；⑤具有遗传病家族史，又近亲婚配的；⑥有原因不明的习惯性流产史的孕妇；⑦羊水过多的孕妇；⑧35岁以上的高龄孕妇；⑨夫妇之一有致畸因素接触史的；⑩家系中有脆性X染色体综合征患者的孕妇。

（三）产前诊断的主要方法

1. B超检查　B超能详细地检查胎儿的外部形态和内部结构，使许多胎儿的遗传性疾病得以早期诊断。由于B超是一项简便且对母体和胎儿基本无损伤检查，因此B超检查是目前产前诊断首选的方法。

B超可进行如下诊断：①神经管缺陷、脑积水、小脑畸形等中枢神经系统异常；②唇、腭裂和颈部囊状淋巴管瘤等面、颈部异常；③支气管、肺发育畸形、先天性膈疝、膈膨出和胸腔积液等胸部异常；④先天性心脏病；⑤肢体缺陷；⑥染色体异常，如脐动脉血血流异常提示染色体异常等。

2. X射线检查　胎儿骨骼在妊娠20周后开始骨化，所以在妊娠24周后，对胎儿进行X射线检查最为合适。X射线检查可诊断无脑儿、脑积水、脊柱裂、小头畸形等骨骼畸形。

X 射线对胎儿有一定影响，但诊断剂量的 X 射线照射对胎儿并无不良影响。

3. 羊膜穿刺术　亦称羊水取样。该法是在 B 超监视下，用消毒注射器经孕妇腹壁、子宫到羊膜内抽取一定数量的胎儿羊水，抽取羊水。抽取羊水最佳时间是妊娠 16～20 周，因为此时羊水量多、胎儿浮动，穿刺成功率高，且不易伤及胎儿，所得的羊水中的细胞经过培养较易生长。如果孕龄再长，羊膜穿刺虽获得更多的羊水，但是生活的细胞越来越少。

羊水中的胎儿脱落细胞，经体外培养后，可进行染色体核型分析、性染色质检查，酶和蛋白质检测；也可不经培养，用微量技术作酶和蛋白质分析或直接提取 DNA 作基因诊断。

羊膜穿刺术适用于诊断染色体病、遗传性代谢病、神经管缺陷和检测遗传病的 DNA。羊膜腔穿刺的操作是比较安全的，胎儿流产的风险率很低，发生感染和血肿罕见。羊膜腔穿刺是产前诊断最基本的方法之一。

4. 绒毛取样法　绒毛取样技术在妊娠早期诊断中最常见。取样一般在妊娠 7～9 周时进行。取样时必须在 B 超的监视下，用取样器从阴道经宫颈进入子宫，再沿子宫壁到达预定的取样位置，吸取绒毛。获得绒毛后可作胎儿染色体检查、生化检测和基因诊断等。

绒毛取样法的优点是对检查时间早，有利于选择是否继续妊娠，如需要作出选择性流产时，不会给孕妇带来更多的损伤和痛苦。但是绒毛取样法也有缺点，其缺点是取样容易污染，母体和胎儿容易感染，取样时间早，绒毛细胞中染色体不稳定，容易出现假阳性结果。

5. 脐带穿刺术　是指在 B 超监视下，用一细针经母体腹壁进入胎儿脐带并抽取胎儿血样。取样时间最好在妊娠 18 周左右。脐血相当于从遗传病患者体内抽取血样，可作染色体或血液学各种检查。

6. 胎儿镜检查　又称羊膜腔镜或宫腔镜检查。胎儿镜是一种带有羊膜穿刺的双套管光导纤维内窥镜。检查最佳时间是妊娠 18～20 周进行。检查时、胎儿镜可在进入羊膜腔后直接观察胎儿的形态，又可用于胎儿羊水和血液的取样、做各种检查，还可对某些遗传病进行宫内治疗。

胎儿镜复杂，需要高度熟练技术人员操作，且易引发多种并发病，目前此方法未推广应用。

第二节　分子诊断

分子诊断是应用分子生物学方法检测患者体内遗传物质的结构或表达水平的变化作出或辅助临床常规诊断的技术。分子诊断的材料包括 DNA、RNA 和蛋白质，主要是 DNA。DNA 用于分析基因的结构，RNA 和蛋白质用于分析基因的功能，所以分子诊断又称为基因诊断。

目前大部分遗传性疾病是基因病。由于基因诊断技术能越过基因产物酶和蛋白质对基因缺陷进行直接或间接检测，因此能对机制不明或基因突变细节未知的单基因遗传病作出可靠的诊断。基因诊断不受个体发育阶段和组织特异性的限制。在个体发育的任何时期，以任何一种有核细胞为材料，无论基因是否表达，都能进行基因诊断。所以，基因诊断技术越来越受到人们的重视，诊断的病种、方法和途径也越来越多。基因诊断已成为遗传病诊断中的主要手段。同时基因诊断技术也广泛地应用于病原体的检测、个体识别、生物物种之间亲缘关系推断、亲子鉴定和法医痕迹鉴定等。

下面介绍基因诊断常用的技术和方法。

一、分子杂交

DNA 分子杂交是指双链 DNA 的变性和具有同源序列的两条单链的复性的过程。

DNA 分子杂交的原理：在一定条件下，双链螺旋结构 DNA 可以解旋成为两条单链 DNA 分子，称为 DNA 变性；而在适当条件下，两条单链 DNA 分子可以重新螺旋化组成双链 DNA，这一过程称为 DNA 复性；如果环境中存在与单链 DNA 分子碱基互补或部分互补的另一单链 DNA 分子或单链 RNA 分子，它们也可以与单链 DNA 分子通过碱基互补而结合成一个新的双链分子，此过程称为分子杂交；如果后一单链 DNA 分子或单链 RNA 分子带有标记物，则在分子杂交后，通过寻找标记物而判断与其互补的 DNA 分子存在。带有标记物的单链 DNA 分子或单链 RNA 分子称为探针。探针常用放射性核素标记或非用放射性核素加以标记。探针是基因诊断中常用的工具。

二、限制性片段长度多态性

基因诊断中有一重要的工具是限制性内切酶。限制性内切酶主要来源于原核生物，是一类具有严格识别位点的酶类，它可以特异地识别和切割特异的 DNA 序列，将双链 DNA 切成较小的片段，这些片段称为限制性片段（RF）。已知人群中不同个体基因的核苷酸序列存在差异（DNA 多态性），这些差异可以产生不同数目的酶切位点，从而由某一限制性内切酶产生的限制性片段数目和大小在不同的个体中就不同了，这就是所谓的限制性片段长度多态性（RFLP）。

RFLP 已成为基因诊断重要的方法。如果已经证明某种严重的遗传病跟某一 RFLP 连锁的，那么就可以利用这一 RFLP 进行基因诊断。

苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶（PH）基因突变引起的。用限制性内切酶 *Msp* Ⅰ，对人群进行 RFLP 研究，知道有些人只有一条 23 kb 的 RF，有些人也只有一条 19 kb 的 RF，其他人既有 23 kb 的 RF 又有 19 kb 的 RF。例如在一家系中，双亲正常，父亲是 23 kb 纯合体，母亲是 23 kb/19 kb 的杂合体，他们的一个患儿是 23 kb 纯合体，说明在母方携带突变基因，且与 23 kb 的 RF 相连锁，而正常基因与 19 kb 的 RF 相连锁，现在胎儿为 23 kb/19 kb 的杂合体，其 19 kb 的 RF 肯定来自母方，19 kb 的 RF 与正常基因相连，而 23 kb 的 RF 来自父亲，此 RF 可能与正常基因相连，也可能与突变基因相连，由于这病属于常染色体隐性遗传病，所以胎儿正常。

三、聚合酶链反应

聚合酶链反应（PCR）是体外扩增特异 DNA 片段的技术。PCR 具有灵敏度高、特异性好、操作方便等特点。

PCR 实际上是在模板 DNA、引物和 4 种脱氧核糖核苷酸存在的情况下，依赖于 DNA 聚合酶的酶促合成反应。PCR 的特异性取决于引物和模板 DNA 结合的特异性。反应分

三步。①变性:通过加热,双链螺旋 DNA 解螺旋、形成两个单链 DNA。②退火:在温度突然降低时,由于模板分子的结构较引物复杂得多,且反应体系中引物的量远远多于模板 DNA,使引物和与其互补的模板 DNA 在形成杂交链,而模板 DNA 双螺旋本身的两个链间互补的机会很少。③延伸:在 4 种脱氧核糖核苷酸和 Mg^{2+} 存在下,DNA 聚合酶催化以引物为起始点的 DNA 链延伸反应。以上三步为一个循环,每一循环的产物可以作为下一次循环的模板。在短短的 2 ~ 3 小时后,介于两个引物之间的特异性 DNA 片段得到大量的复制,数量可达数百万倍拷贝,大大缩短了进一步研究和分析的时间。

PCR 反应的用途十分广泛。对于有某段基因系列缺失所造成的疾病,可以采集病人的一点组织样本进行 PCR。如缺失了某段基因,则检测不到扩增产物。例如 α 地中海贫血症重型患儿(Hb Bart 胎儿水肿综合征)一般是由于四个 α 基因全部缺失引起的,采集病人的组织样本进行 PCR,则检测不到扩增产物。

四、DNA 测序

DNA 测序就是测定 DNA 的一级结构中碱基的序列。只有 DNA 测序才能了解 DNA 克隆和 PCR 扩增产物的精确序列变化,才能检测基因确定的突变部位与类型,如检测基因片段的缺失或插入、动态突变等。

五、DNA 芯片

DNA 芯片又称微阵,属于生物芯片的一种。DNA 芯片技术是在核酸杂交的原理上发展起来的,其原理是把 DNA 序列分解成长短不一的寡核苷酸,后者组成错落而重叠的亚序列,而任何一个未知的序列,都可以用人工合成的寡核苷酸探针杂交,通过荧光显像等技术,可以得知与该序列杂交的所有的亚序列,再通过相关的计算机软件处理可重新构建待测的全部序列。

DNA 芯片技术是一种高效准确的 DNA 序列分析技术。利用 DNA 芯片技术不仅可以在 DNA 水平上寻找检测与疾病相关的基因,也可以同时检测多个基因乃至整个基因组的所有突变,是基因诊断技术中一个新型的强大武器。它在遗传病和肿瘤的基因诊断中得到广泛应用。

【思考题】

1. 名词解释:产前诊断、基因诊断、DNA 分子杂交、限制性片段长度多态性、聚合酶链反应。
2. 简述单基因病系谱分析的步骤。
3. 简述产前诊断选择对象。
4. 简述 DNA 分子杂交的原理。

(姜炳正)

第十三章

遗传病的治疗

目前随着人们对遗传病发病机制的认识逐渐深入,分子生物学技术特别是重组 DNA 技术在医学中的广泛应用,使临床诊断和临床检测技术迅速提高,遗传病的治疗有了突破性的进展,已从传统的手术治疗、药物治疗、饮食治疗等跨入了基因治疗,为遗传病的根治开辟了广阔的前景。

第一节　遗传病治疗的原则

由于不同类型的遗传病的发病机制不同,故所采取的治疗原则和方法是不同的。

对单基因遗传病特别是遗传性代谢病的治疗按禁其所忌、去其所余、补其所缺的原则进行,主要采用药物及饮食疗法。

多基因遗传病往往是一些常见的多发病及某些畸形,利用药物治疗或外科手术治疗可以收到较好的效果。由于遗传因素和环境因素都是多基因遗传病发病的病因,所以在多基因遗传病的治疗中既要考虑遗传因素,也要考虑环境条件;而目前条件下,环境条件的改善是多基因遗传病更为重要的一部分,如糖尿病、高血压病人对饮食控制,过敏患者、哮喘患者对过敏原的去除。

染色体病是一类令人棘手的遗传病。对于大多数染色体病来说,目前是不仅没有办法根治,改善症状也很困难。只有极少数染色体病如 Klinefelter 综合征发育早期使用睾丸酮进行治疗,可改善患者的第二特征;对于真两性畸形主要采用外科手术来改善症状。

第二节　传统的遗传病治疗方法

传统的遗传病治疗方法包括手术治疗、药物及饮食疗法。

一、手术治疗

手术治疗是当遗传病的各种症状均已显现,尤其是器官、组织已经受到损伤时,应用外科手术的方法对遗传病患者的病损器官进行矫正、修补、切除、移植,从而有效改善患者的某些症状、减轻病痛的方法。手术疗法主要包括手术矫正和组织器官移植两方面。

(一)手术矫正

外科手术矫正是手术治疗中的主要手段,包括手术进行修补、切除。例如,唇裂和(或)腭裂的修补、先天性心脏畸形的手术矫正、两性畸形的矫正、多指(趾)症的多指(趾)的切除、遗传性球形红细胞增多症患者功能亢进的脾的切除等。

(二)组织器官移植

组织器官移植就是有针对性地进行组织或器官的移植,以达到治疗遗传病的目的。随着免疫学机理与技术的不断深入,免疫排斥问题得到有效控制,组织器官移植也逐渐被用来治疗遗传病。例如,对重型地中海贫血及联合免疫缺陷病,通过骨髓移植能重获造血功能及免疫功能;对遗传性角膜萎缩症患者施行角膜移植术;对遗传性肾炎进行肾移植,将正常的肾替换病变或失去功能的肾。

二、药物及饮食疗法

遗传病发展到各种症状已经出现时,机体器官已造成一定损害,此时药物治疗主要是对症治疗,或通过制定特殊的食谱,或配以药物等纠正机体内的新陈代谢紊乱,达到治疗和预防遗传病的目的,主要治疗原则可以概括为禁其所忌、补其所缺和去其所余。

(一)禁其所忌

由于酶缺乏,患者不能对底物进行正常代谢,造成底物或前体物的堆积,故通过制定特殊的食谱,可限制底物或前体物的摄入量、降低底物或前体物的堆积的,以达到治疗的目的。例如,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者,应严格禁食蚕豆和接触蚕豆花粉,严禁服用伯氨喹啉、阿司匹林等药物。

减少患者对所忌物质的吸收是另一重要策略。例如,家族性高胆固醇血症患者服用糠麸,可减少肠内胆固醇的吸收,延缓和减轻粥样硬化等症状的形成。

(二)去其所余

由于酶促反应障碍,代谢中间产物或底物的积累,体内贮存过多“毒物”,此时可使用各种理化方法将过多的“毒物”排除或抑制其生成,从而使患者的症状得到减轻或明显的改善。常用的方法有:①用螯合剂,除去患者体内堆积的成分;②用促排泄剂,加速排泄、减少肠道内吸收;③用代谢抑制剂,抑制酶的活性、减少代谢产物的吸收;④换血或血浆过滤,除去血液中的“毒物”等。例如,β地中海贫血症患者,因长期输血治疗,可导致体内铁离子沉积而造成器官损害,给患者服用螯合剂去铁胺B后,它可有效地与铁螯合经尿排出。又如,痛风病患者体内黄嘌呤氧化酶活性非常高,用代谢抑制剂别嘌呤醇可抑制黄嘌呤氧化酶,减少尿酸形成。

（三）补其所缺

某些遗传病是因为遗传物质变化造成蛋白质、酶或其他物质缺乏，引起新陈代谢紊乱等症状，如果缺乏物质得到补充，可使症状得到减轻或明显的改善，达到治疗目的。

1. 蛋白质的补充　大多数的分子病由于蛋白质缺乏引起，故给患者补充缺乏的蛋白质，即可缓解病人的临床症状，但这种补充一般是持续终生。例如，甲型血友病患者给予抗血友病球蛋白，免疫缺陷病人输注免疫球蛋白等。

2. 酶的补充　遗传性酶病通常是由于基因突变造成酶的缺失或活性降低，可以采取补充酶的方法进行治疗。

临床上许多情况下，直接输入酶制剂，往往受到机体免疫功能的作用而被破坏，因而不能有效发挥作用。为了降低外源酶在体内的破坏，延长酶作用的作用时间，一般采用将纯化的酶制剂装入载体后再输入给患者的办法。

目前，应用酶受体介导分子识别法补充酶已经取得临床效果。此法是把所有的酶进行一定的改造，用靶细胞表面特殊受体的抗体包裹，注入体内后，更易为靶细胞的某些结合部位所识别并与之特异性结合。例如，治疗Ⅱ型糖原贮积病，可使 α - 糖苷酶与低密度脂蛋白（LDL）结合，把酶引入肝外有 LDL 受体的细胞，取得了治疗效果。

3. 诱导物的补充　又称为酶诱导治疗，是指在某些情况下，酶活性不足不是酶基因的缺失或突变，而是酶基因表达功能"关闭"，可以用诱导物如激素、营养物或药物使酶基因表达功能"开启"，诱导酶的合成。例如，新生儿非溶血性高胆红素Ⅰ型是常染色体显性遗传病，患者因肝细胞缺乏葡萄糖醛酸尿苷转移酶，引起胆红素在血中滞留而导致黄疸、消化不良症状，苯巴比妥能诱导肝细胞内滑面内质网合成此酶，所以给予患者苯巴比妥治疗，可以使症状消失。

4. 激素的补充　某些遗传病是因为遗传物质变化造成激素缺乏或不足，引起新陈代谢紊乱，可以采取补充激素疗法进行治疗。例如，家族性甲状腺肿者给予甲状腺制剂，垂体性侏儒症者给予生长激素，糖尿病患者予胰岛素等。

5. 维生素的补充　有些遗传性代谢病是由于作为酶反应辅助因子的维生素合成不足或缺乏，影响酶的正常功能而引起代谢紊乱，所以通过补充相应的维生素就可以纠正代谢异常，达到治疗遗传病的目的。例如，维生素 B_6 治疗婴儿痉挛症，叶酸可以治疗先天性叶酸吸收不良和同型胱氨酸尿症等，维生素 C 可以治疗因线粒体基因突变引起的心肌病。

第三节　基因治疗

人类疾病分子生物学研究的不断深化和基因转移技术的发展，导致了人类基因治疗的诞生，基因治疗作为治疗疾病的一种新的手段，正越来越受到人们的重视和关注。

一、基因治疗的概念

基因治疗是指运用 DNA 重组技术，将外源正常基因植入靶细胞代替遗传缺陷的基因，或关闭、抑制异常表达的基因，以达到预防和治疗疾病目的的一种临床治疗技术。

按受体细胞的不同，基因治疗可分为生殖细胞基因治疗和体细胞基因治疗两大类。

生殖细胞基因治疗是将正常的基因转移到患者的生殖细胞中去，使其发育成一个正常的个体。这种方法的优点是可以从根本上解决后代的遗传缺陷问题，缺点是只适用于排卵周期短而次数多的动物，而且受精卵因受显微注射和基因转移手术的严重损伤，难以发育成幼体，同时生殖细胞的基因转移还涉及伦理学问题，因此目前一般不考虑人类的生殖细胞基因治疗。体细胞基因治疗是指将正常基因转移到患者特定的靶体细胞中，使之发挥作用，使患者症状消失或得到缓解，从而达到治疗的目的。体细胞基因治疗不必矫正所有的体细胞，只需集中该基因于特定表达的体细胞即可，易于成功，但可能会由于外源基因的随机插入而产生新的突变。该法已被广泛接受，应用于临床实践，作为治疗严重疾病的方法之一。

二、基因治疗的原理和策略

DNA 是遗传的物质基础，基因是 DNA 分子的一个片段，表达产生特异蛋白质，发挥正常的生理功能，从而维持正常的生命现象。遗传病的根源在于基因异常，那么若纠正异常基因，就可以根治疾病。

根据宿主病变的不同，基因治疗的策略也不同，概括起来有以下几种。

1. 基因修正　原位修复基因缺陷的部分而正常部分予以保留，使其在质和量上均能得到正常表达，这是最理想的基因治疗策略。但目前在技术上尚存在多种困难，离临床应用还有一定距离。

2. 基因替代　去除整个有缺陷的基因，用有功能的正常基因取代之，使致病基因得到永久的表达。传统上基因治疗就是基因替代法，就像器官移植的外科手术一样。但目前无法做到。

3. 基因增强　将目的基因转移到病变细胞或其他细胞，目的基因表达产物可以补偿缺陷基因功能或使原有功能得到加强。这一方案最适宜隐性单基因病的治疗。

4. 基因调控　基因调控包括基因抑制和基因激活。

基因抑制是指导入外源基因或利用反义技术来抑制、干扰或封闭有害基因的表达。例如向肿瘤细胞内导入肿瘤抑制基因，来抑制癌基因的异常表达。

基因激活是指重新打开已关闭的基因，促使原来基因或类似功能的基因表达，以超过或代替异常基因的表达。例如通过去甲基化使已关闭的 γ 珠蛋白基因重新开放，合成 HBF($\alpha_2\gamma_2$)，用以治疗 β 地中海贫血症。

三、基因治疗的基本条件

基因治疗的适应证应同时具备五个条件：①遗传病危害严重，有一定发病率，无其他治疗方法；②已明确基因缺陷的性质；③基因已被分离、克隆；④对疾病的生化基础比较明确，已在体外培养和动物实验等方面获得成功，能确保基因治疗的安全、可靠；⑤有合适的靶细胞。

四、基因治疗的基本步骤

本章是以间接体内转移途径为例，简单介绍基因治疗的步骤。

（一）目的基因选择与制备

基因可以是与缺陷基因相对应的特定的正常基因，也可以是与缺陷基因无关但有治疗意义的基因。获取目的基因方法有基因克隆、人工合成、PCR扩增等。

（二）靶细胞的选择

选择靶细胞的条件是：①取材容易；②易于在体外培养和增殖，生长周期长；③便于外源基因的高效转移和持续的表达；④便于回输。骨髓细胞可满足以上所有条件，而且是多种细胞的前体，因此是一种理想和常用的靶细胞。此外，成纤维细胞、肝细胞、淋巴细胞等也可用于基因治疗。

（三）基因转移

基因转移是基因治疗的关键和基础。

1. 基因转移途径　根据基因转移的方式不同，基因转移分为直接体内转移和间接体内转移两种途径。

（1）直接体内转移　直接体内转移是指直接将外源基因或含有外源基因的载体、导入患者体内的靶组织中，使其进入相应的靶细胞并进行表达。这是最有前途的途径，但由于技术的限制，这种途径基因转移的效率很低。

（2）间接体内转移　间接体内转移是指取患者的体细胞进行离体培养，将正常的外源基因或含有正常外源基因的载体导入到离体培养的细胞中，待外源基因正常表达后，再将这种离体细胞回输到患者体内。目前基因治疗的主要途径是间接体内转移。

2. 基因转移方法　下面主要介绍四种方法。

（1）显微注射法　显微注射法利用显微注射技术将正常DNA片段注入细胞内，成功率高，但一次只注射一个细胞，难于应用体细胞基因治疗。

（2）脂质体法　脂质体法是指用人工脂质体包围外源基因，再与细胞融合，或直接注入病变组织，使之表达。

（3）化学法　化学法是指将正常基因DNA与带电荷物质、磷酸钙、脂类等物质混合，形成沉淀的DNA微细颗粒，以加强细胞摄取外源DNA。

（4）病毒转移法　病毒转移法指病毒介导的基因转移。病毒为载体是当前最有效的转移目的基因的方法。最常用的病毒载体是反转录病毒和腺病毒。

（四）带有目的基因的靶细胞的筛选与鉴定

目前基因转移的效率比较低，有必要把带有目的基因的靶细胞的筛选出来，并鉴定该细胞目的基因的表达状况。在应用于临床之前，必须保证新基因在宿主细胞表达后不危害人体自身的细胞，不引起癌基因的激活和抗癌基因的失活等。

（五）带有目的基因的靶细胞回输体内

将稳定表达目的基因的靶细胞经培养、扩增后，以合适方式回输体内以发挥治疗作用。

五、基因治疗应用

基因治疗是具有巨大潜能的治疗措施，虽然目前尚处于研发阶段，但近年来已取得令人鼓舞的疗效。

在单基因病的基因治疗已取得了一些突破性进展。迄今为止，已有几十种遗传病被列为基因治疗的主要对象，其中ADA基因缺陷的SCID、凝血因子Ⅸ缺陷的血友病等部分疾病研究已进入了临床试验阶段，并取得了不同程度的疗效。

基因治疗在单基因病取得进展，为其他疾病的基因治疗奠定了基础。基因治疗的研究范围从单基因病扩展到多基因病，从传统的遗传性疾病扩展到肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病及感染性疾病等。许多治疗方案已从实验进入临床应用阶段。

但是基因治疗在临床中还存在着一些问题。在体细胞基因治疗中存在着导入基因的高效表达、导入基因的持续表达、应用病毒载体进行基因治疗的安全性等方面的问题。对生殖细胞基因治疗争议极大，尤其还涉及伦理问题，再加上生殖细胞基因治疗技术比较复杂，因此目前还没有把生殖细胞基因治疗用于人类，而仅限于动物实验。但是这些问题会随着科学家研究的深入而逐步解决的。

基因治疗是治疗遗传病的一种崭新手段，逐渐被人们接受。基因治疗所蕴藏的巨大潜力有力证明，遗传病一定可以治愈的。

【思考题】

1. 名词解释：基因治疗、体细胞基因治疗、基因修正、基因替代、直接体内转移、间接体内转移。
2. 简述药物及饮食疗法主要治疗原则。
3. 以间接体内转移途径为例，简单介绍基因治疗的步骤。
4. 基因转移的方法有哪些？

（姜炳正）

第十四章

遗传咨询与优生

遗传咨询(genetic counseling)也称为“遗传商谈”,它应用遗传学和临床医学的基本原理和技术,与遗传病患者及其亲属以及有关社会服务人员讨论遗传病的发病原因、遗传方式、诊断、治疗和预后等问题,解答来访者所提出的有关遗传学方面的问题,并在权衡对个人、家庭、社会的利弊的基础上,给予婚姻、生育、防治、预防等方面的医学指导。目的是确定遗传病患者和携带者,并对其后代患病的危险率进行预测,以便商谈应采取的预防措施,减少遗传病患儿的出生,降低遗传病的发病率,提高人群遗传素质和人口质量。20 世纪 70 年代以来,遗传咨询不但已受到社会各个方面的重视,而且在欧美、日本等国都建立了遗传咨询专门机构,我国近年来在长沙、北京、上海、南京等地都建立了遗传咨询门诊,为人们解答疑问,为诊断、预防各种遗传隐患及提高人口素质作出了贡献。

第一节 遗传咨询

一、常见的遗传咨询问题

(一)遗传咨询的种类及内容

1. 婚前咨询　婚前咨询主要涉及的问题是:①本人或对方家属中的某种遗传病对婚姻的影响及后代健康估测;②男、女双方有一定的亲属关系,能否结婚,如果结婚对后代的影响有多大;③双方中有一方患某种疾病,能否结婚,若结婚后是否传给后代。

2. 产前咨询　产前咨询是已婚男女在孕期或孕后前来进行咨询,一般提出的问题是:①双方中一方或家属为遗传病患者,生育子女是否会得病,得病机会大小;②曾生育过遗传病患儿,再妊娠是否会生育同样患儿;③双方之一有致畸因素接触史,会不会影响胎儿健康。

3. 一般咨询　一般咨询常遇到的问题是：①本人有遗传病家族史，这种病是否会累及本人或子女；②习惯性流产是否有遗传方面原因，多年不孕的原因及生育指导；③有致畸因素接触史，是否会影响后代；④某些畸形是否与遗传有关；⑤已诊断的遗传病能否治疗等等。

（二）遗传咨询门诊和咨询医师

遗传咨询一般是在遗传医学中心和综合性医院附设的遗传咨询门诊进行。遗传咨询是一项复杂的工作，要有效地进行整个咨询过程，需要有较高素质的医生，遗传咨询医师应该：①对遗传学的基本理论、原理、基本知识有全面的认识与理解；②掌握诊断各种遗传病的基本技术，包括临床诊断、酶学诊断、细胞遗传学诊断和基因诊断等技术；③能熟悉地运用遗传学理论对各种遗传病进行病因分析，确定遗传方式，并能区分出是上代遗传而来还是新产生的突变；由于常染色体显形遗传病的复杂性，能区分出外显不全，表现度不一致和发病年龄不一等问题；对各种遗传病进行再发风险的计算等；④需要掌握某些遗传病的群体资料，包括群体发病率，基因频率、携带者频率和突变率，才能正确估计复发风险；⑤对遗传病患者及其家属在咨询商谈的过程中热情、耐心，具有同情心，进行详细的检查，正确的诊断，尽可能给予必要的诊疗。对患者及其家属耐心地从心理上给予开导，帮助患者减轻痛苦和精神上的压力。

由于遗传病的多样性和复杂性，不论是遗传病的诊断、治疗、预后、再发风险的计算，还是对某一对策的选择与执行，都不是某一位临床医师所能承担的。所以，这里所说的遗传咨询医师是指由临床各科医生与医学遗传学专家人员共同组成一支队伍，共同来承担这一工作。

（三）有一定条件的实验室和辅助检查手段

实验室除一般医院常规化验外，还应有细胞遗传学、生化遗传学及分子遗传学等方面的检测。辅助性检查手段包括 X 射线、超声诊断、心电图、脑电图、肌电图、各种内窥镜、造影技术、断层扫描等。

（四）有各种辅助性工作基础

有各种辅助性工作基础，例如，病案的登记，特别是婚姻史、生育史、家族史（包括绘制系谱图）的记录和管理；产前诊断必需的绒毛、羊水，胎血采集技术的配合；处理阶段所需的避孕、流产、绝育、人工授精等手段。

二、遗传咨询的主要步骤

（一）准确诊断

准确诊断是遗传咨询的第一步，也是最基本和很重要的一步。因为只有准确确定诊断，才能了解病因、预后与治疗，同时准确诊断也能为分析遗传方式与计算再发风险打下基础。

遗传病的诊断主要是通过病史、家族史的咨询和调查来绘制系谱图，再通过临床诊断，染色体检查，生化与基因诊断，杂合体检查，皮纹检查及辅助性器械检查等方法，尽力作出明确的诊断。

（二）确定遗传方式

大多数遗传病的遗传方式是已知的，因此确定诊断后，随之也就能了解该病的遗传方式。但对于有表型模拟和遗传异质性的疾病，通过家系调查，分析遗传方式，是遗传咨询中极为重要的不可缺少的步骤。例如，两例视网膜色素变性患者，一例在连续几代的垂直传递中，有父-子传代，可确定为常染色体显性遗传；另一例为女性患者，父母正常，但为表兄妹通婚，其兄妹两人中已有一人发病，则极可能为常染色体隐性遗传。

（三）对再发风险的估计

不同种类的遗传病，其子代的再发风险率均有其各自独特的规律，在明确诊断、确定遗传方式以后，就可分别计算再发风险率。

（四）提出对策和措施

计算出再发风险率后，就可在此基础上对遗传病患者及其家属提出对策和措施，供其参考与选择。①产前诊断：在先证者所患遗传病较严重且难于治疗，再发风险高，但患儿父母又迫切希望有一个健康的孩子的情况下，可运用产前诊断，进行选择生育。②冒险再次生育：在先证者所患遗传病不太严重且只有中度再发风险（4%～6%）时，可以做出此项选择。③不再生育：对一些危害严重、致残的遗传病，目前尚无有效疗法，也不能进行产前诊断，再次生育时的再发风险很高，宜采取这种对策。④过继或认领：对一些危害严重且致残或致死的遗传病，目前无治疗方法，再发风险高，又无产前诊断手段。但咨询者又迫切希望有一个健康的孩子，可采取这种对策。⑤人工授精：一对夫妇婚后生出了严重的常染色体遗传病患儿，或丈夫患严重的常染色体遗传病，或丈夫为染色体易位的携带者，而且已生出了遗传病患儿，再次生育时再发风险高，又无产前诊断方法。这时可采取对策。⑥借卵怀胎：如果第5项中的情况发生于一对夫妇中的妻子，可由供卵者提供卵子，与丈夫的精子在体外进行人工授精，再植入妻子的子宫中，可望得到一个健康的孩子。

以上只是咨询医师提出可供咨询者选择的若干方案，并要陈述各种方案的优缺点，让咨询者做出选择，而咨询医师不应代替咨询者做出决定。因为在处理方法上往往存在多种选择，各有利弊，而这种选择又必须适应社会、家庭及个人的不同要求。如果医师将某种方法强加于人，必然会引起不愉快的后果。

（五）随访和扩大咨询

为了确证咨询者提供信息的可靠性，观察遗传咨询的效果和总结经验教训，有时需要对咨询者进行回访，以便改进工作。如果从全社会或本地区降低遗传病发病率的目标出发，咨询医师应利用随访的机会，在扩大的家庭成员中，就某种遗传病的传递规律，有效治疗方法、预防对策等方面，进行解说、宣传，了解家庭其他成员是否患有遗传病，特别是查明家庭中的携带者，可以扩大预防效果。

在扩大的家庭遗传咨询中，确认携带者是一个关键的问题，对XR病，染色体易位疾病的预防，更有决定性的作用。例如，XR病中，假肥大型肌营养不良（DMD）是一种致残和致死的疾病。一位妇女生出了DMD患儿，如果家庭中再无DMD患者，她不一定是携带者，因为这个患儿更可能是经突变而新生的。如果她的兄弟之一是患者，她有可能是携带者，婚后将有生出DMD患儿的风险。为了预防DMD在这个家庭中的发生，凡有可能携带者的人都应作磷酸肌酸激酶（CPK）活性检查或是DNA的检测，如果证实并非携带

者,将来就不会生 DMD 患儿的风险;如果确认为携带者,将来婚后生育时应作产前诊断,保留女胎,选择性流产男胎,即可以预防该病在这个家庭中的发生。

三、遗传咨询中的伦理问题

(一)体察咨询者的心态

前面已经讲过,遗传咨询是医师和咨询者的遗传商谈,但这种商谈不是一般的商谈,也不完全像普通的门诊。寻求咨询者和一般病人也有很大的不同。为此,咨询医师除了应遵循一般医患之间的伦理道德原则外,还应特别关注寻求咨询者的心态。咨询者通常包括如下几种人:①疑为遗传病患者,要求确诊;②已生下一个患儿的夫妇,关心是否再次生患儿;③婚前男女,其中一方或其亲属为遗传病患者,他们关心婚后的子女是否会患病;而在一些迟发的遗传病,如 Huntington 舞蹈症,Becker 肌营养不良等,还关心自身是否发病;④亲属中有遗传病患者,他们关心自身及子女患病的可能性。此外,咨询者经常提出的问题还包括近亲可否结婚生育,肿瘤、精神病或其他常见病会不会遗传等。

由于遗传病的难治性和可遗传性,许多咨询者前来咨询时心存顾虑。这种心态源于以下几个原因:①一种羞耻感,正像许多咨询医师指出的那样,不少家庭对出现遗传性疾病就好像出了什么丑事,甚至像犯罪一样,想方设法隐瞒,配偶双方有时为此相互指责;②一种负罪感,尤其是生育了遗传病或先天畸形患儿的父母,他们认为是自己把疾病传给了子女。此外,还有一种对患病情况被宣扬出去的恐惧感。

因此,咨询医师应该体察遗传病人的这种心情,并设法减轻咨询者的羞耻感、负罪感和恐惧感,通常的做法是:①强调遗传病是一种疾病而不是性传播疾病,不必有羞耻感;②强调遗传病是疾病,不论患者本人或他们的父母都没有任何过错,即使致病基因确由父母传递,但那是不以他们的意志为转移的事情,不必有负罪感;③遗传病也不是一种惩罚(更不是什么因果报应!),而父母也无须与自己的任何行为或过失联系在一起,自责或相互指责,或有任何道德或伦理方面的思想负担。

(二)遗传咨询时应遵循的原则

考虑到遗传咨询的特点和咨询者的心理状态,咨询医师应遵循如下几点原则。

1. 尊重隐私权　遗传咨询不宜在有无关人员在场的环境中进行,个人的隐私权应得到充分尊重。必要时咨询医师可以与前来咨询的夫妇分别谈话。这时因为遗传病不像感染性或其他疾病,只涉及患者本人,而家系调查不可避免要涉及亲属,如父母、兄弟、姐妹。除了信任医师以外,咨询者可能不愿其他人,甚至自己的配偶知道自己和家人的情况。曾经有一位母亲为了自己成年儿子的生育问题,要求医生代为详细了解儿媳一家的患病情况。这说明即使在家庭内成员之间,对有关遗传情况的交流仍然是敏感的。因此,咨询医师应当尊重咨询人的隐私权,为获得的资料保守秘密,避免这些资料被他人、单位、雇主和保险商等利用,这将有利于家庭的和谐稳定。

2. 自愿和知情同意　遗传咨询本身应是自愿的,非指令性的,因此当咨询医师要求患者及其家系成员进行遗传学检查时,也应贯彻自愿,即知情同意的原则,以及对患者有益无害的原则。应让患者及有关人员充分了解检查的目的与必要性,并争取他们的主动

配合。

3. 自主决定　咨询和检查的结果有可能证实遗传病的存在或计算出后代的再发风险。如证实一名儿童或胎儿为21－三体综合征患者，或父母中一方是D/G易位的携带者。此时咨询医师应当向父母详细介绍疾病的原因、后果和预后，以及不同核型的再发风险大小。但咨询医师绝不应代替父母作出任何决定，包括是否继续怀孕或人工流产等。任何咨询都应是非指令性的，决定权应属于父母。至于咨询医师应否就此提出建议或暗示，到目前还没有共识，值得继续探讨。

第二节　遗传病再发风险率的估计

再发风险率的估计是遗传咨询的核心内容，也是遗传咨询门诊有别于一般医疗门诊的主要特点。再发风险率又称为复发风险率，是曾生育过一个或几个遗传病患儿，再生育该病患儿的概率，但这一情况称患病风险较适当。

一、遗传病再发风险率的估计

再发风险的估计一般遵循下列原则：染色体病和多基因病以其群体发病率为经验危险率，只有少数例外。单基因病则根据孟德尔规律做出再发风险的估计。

（一）染色体病再发风险的估计

染色体是遗传物质的载体，其数目和结构的相对稳定是个体基因组的完整，结构和功能表达正常的保证，更是维持生物遗传性状相对稳定的基础。染色体病一般均为散发性，其畸变主要发生在亲代生殖细胞的形成过程中，因此再发风险率实际上就是经验危险率或称群体发生率。临床上很少见到一个家庭中同时出现2个或2个以上染色体病患者。

然而，也有一些例外的情况，如双亲之一为平衡易位携带者或嵌合体，子代就有较高的再发风险率。下面以易位型Down综合征为例说明之。例如父亲或母亲的染色体核型是45，XX（XY），－14，－21，＋t（14q21q），由这种核型所产生的生殖细胞与正常生殖细胞形成受精卵时，可产生6种不同的核型。其中21单体型和14单体型是致死的；14/21易位型14－三体综合征也很少能成活；剩下的要么是平衡易位携带者，要么是正常个体，且理论上各占1/3。但实际上14/21易位型21－三体型综合征的出生率要低于上述理论值，原因可能与自发流产有关，另外，母亲是平衡易位携带者，其子代风险要高于父亲是平衡易位携带者，原因可能在于母亲每月只排出1个卵细胞，不像精子存在机遇。

还有应注意的是大多数三体综合征的发生与母龄呈正相关，即随着母亲年龄增大，三体综合征的再发风险率也随之增大。这主要由于35岁以上的妇女的卵巢开始退化，从而导致卵细胞形成过程中高发染色体不分离之故。

（二）常染色体显性遗传

在一般情况下，AD患者多为杂合子，AD遗传子女的再发风险率为50%，已生育一胎患儿后，以后再生弟妹发病的风险率也为50%，没有发病的子女其后代通常不发病。在具体工作中常易遇到如下两个问题。

1. 外显率　一个突变基因在一个个体中有临床表达，而在另一个个体中产生不可见影响。以统计学术语来说，外显率是指杂合子中的显性基因或纯合体中的隐性基因所产生的可检出遗传病百分率，当上述个体100%发生相应的遗传病为完全外显。当一个个体携带某一个突变基因而无临床表现时，为不完全外显。此时外显率低于100%，造成不完全外显的原因之一与年龄有关，但另一些外显不全的疾患与年龄或其他可检出因素无关，当外显率降低时会造成许多遗传病与孟德尔分离律的预期值不相符，计算再发风险时应进行校正。若外显率为K，则子女患病概率为$1/2K$。

例如，视网膜母细胞瘤的外显率为70%，按此公式计算，生育患儿的概率为$1/2 \times 0.70 = 0.35$(35%)；遗传携带者(此处指携带显性基因而不表现的个体)为$1/2(1-K)$即0.15(15%)。一般认为常染色体显性遗传病患者的子女如不发病，提示不带有致病基因，其后代也不会发病。但如果该疾病外显不全，临床上没有表现的子女，可能仍带有致病基因，其子代也仍有发病可能。在进行遗传咨询时应充分考虑这一点。

2. 新的突变　对于一个外显完全的规则的常染色体显性遗传病来说，如在一个正常的家系中，突然出现一个新的患者，则该例患者很可能是新的基因突变的结果。此患者的子代再发风险率为50%。但其弟妹再发风险率则并不高于群体中一般的发病率。新发生的突变者在全部患者中所占比例与该病的适合度有关。

(三)常染色体隐性遗传

只有当父母双方均为携带者时，子女才有25%的概率患病，如已生育一个或几个患儿，再发风险仍为25%。一般在小家系中，呈散发性，大家系中可见到同时患病的同胞，患者的子女一般不发病，在少数情况下可能发病，取决于患者的配偶。①患者的配偶如为正常的纯合子，则子女均为杂合子，为外表正常的隐性致病基因的携带者。②患者的配偶如为杂合子，则子女有50%的再发风险率，杂合子由于临床上不呈现疾病，因此与正常人很难区别，如杂合子频率较高，在遗传咨询时若不予考虑，则可能造成推算再发风险率的错误。人群中杂合子的频率可根据群体患病率算出。大多数常染色体隐性遗传杂合子目前还不能检出，人们只能通过家系分析来估算某个杂合子的概率。③患者配偶如为同类疾病患者，则其子代通常均会发病。在医学遗传学文献中，曾有两个常染色体隐性遗传病的同病患者结婚，但有子代不发病的报道，例如，白化病、Usher综合征、先天性聋哑等。主要原因是这些疾病具有遗传异质性，因此两个病理基因的纯合子，如在不同基因座上，则其子代在每个基因座上均为杂合子，故不会呈现疾病。近亲婚配，患常染色体隐性遗传病的危险率将明显增大。

(四)X连锁隐性遗传

X连锁隐性遗传的传代规律见表14-1，临床上常见的情况为杂合子女性与正常男性婚配，后代中男孩有1/2可能患病，女孩不发病，但有1/2为携带者；正常女性与男性患者婚配，后代中男孩均不患病，女孩均为携带者。

表 14－1　X 连锁隐性遗传的传代规律

父	母	子	女
患者(X^aY)	正常人(X^AX^A)	正常人(X^AY)	携带者(X^AX^a)
患者(X^aY)	携带者(X^AX^a)	1/2 患者(X^aY)	1/2 患者(X^aX^a)
		1/2 正常人(X^AY)	1/2 携带者(X^AX^a)
患者(X^aY)	患者(X^aX^a)	患者(X^aY)	患者(X^aX^a)
正常人(X^AY)	患者(X^aX^a)	患者(X^aY)	携带者(X^AX^a)
正常人(X^AY)	携带者(X^AX^a)	1/2 患者(X^aY)	1/2 携带者(X^AX^a)
		1/2 正常人(X^AY)	1/2 正常人(X^AX^A)
正常人(X^AY)	正常人(X^AX^A)	正常人(X^AY)	正常人(X^AX^A)

女性杂合子是患者致病基因的主要来源,因此检出杂合子,对于预防遗传病的发生具有重要意义。某些 X 连锁隐性遗传病已有杂合子检出方法。此外,通过家系分析,也可提供线索。严重的 X 连锁隐性遗传病一般仅见于男性,因此再生男孩时的再发风险率如较高,可在怀孕时作产前诊断,判断性别。如胎儿为女性,一般不会发病,可以生育;如胎儿为男性,有 1/2 机会发病,可中止妊娠。在可以作基因诊断的疾病,即使是男性胎儿,如产前诊断结果患儿的基因型正常,仍可让胎儿出生。

(五)X 连锁显性遗传

X 连锁显性遗传病较少见,发病率女性大于男性,但女性患者症状轻,男性患者与正常女性婚配所生子女中,男孩都正常,女孩都发病;女性患者与正常男性婚配所生子女各有 1/2 可能发病。

二、Bayes 定理在遗传病再发风险率估计中的应用

(一)Bayes 定律

大多数情况下,遗传咨询中简单的资料和信息无法确定咨询者基因型,此时可使用 Bayes 定律进行推测。

Bayes 定理是条件概率中的基本定理之一,又称逆概率定律。使用 Bayes 定律应首先了解以下几个概念。前概率:按有关遗传病的遗传方式,根据家系分析和分离率推测出某个体可能具有的基因型,不同假设基因型的存在概率即称为前概率。条件概率:是指在综合家系中各成员的发病情况、正常子代人数、实验室检查结果以及群体中该遗传病的发病情况等各种客观条件下,推测而来的上述假设的基因型的概率。联合概率:是指某假设基因型下前概率和条件概率所说明的两个事件同时出现的概率,即前概率和条件概率之积。后概率:是指某假设基因型的联合概率除以所有假设基因型联合概率之和,即相对联合概率。后概率是遗传咨询中估测复发风险的主要依据。由于 Bayes 定律是根据各项条件推测出某个体为携带者的概率,可使遗传咨询更为准确。

在遗传咨询中应用 Bayes 定理,关键是掌握各种单基因遗传病的遗传规律,熟练地运用孟德尔定律,熟悉各种遗传方式在不同组合下亲代与子代的关系,并应具有分析推理能

力，善于思考各种情况下的因果关系，运用概率论于医学遗传学的领域，对每一实例做出判断。因此，数字头脑、思考分析能力与单基因遗传规律是运用 Bayes 定理的必要准备。

（二）Bayes 定律在遗传病再发风险率估计中的应用

1. 常染色体显性遗传

例 1：某 10 岁女孩的祖父和伯父都患有成年型多囊肾，其父（50 岁）因担心女儿将来可能患此病，前来咨询。目前女孩与父亲的各项临床检查都正常。

由于其祖父和伯父均患此病（图 14－1），可认为此病为常染色体显性遗传。另外，大量临床统计资料表明，约有 50% 的杂合子（Aa）在 50 岁前发病，50% 不发病。该女孩的发病风险可用 Bayes 定律计算。首先，女孩的父亲既可能是杂合子又可能是纯合子，其后概率的推算见表 14－2。

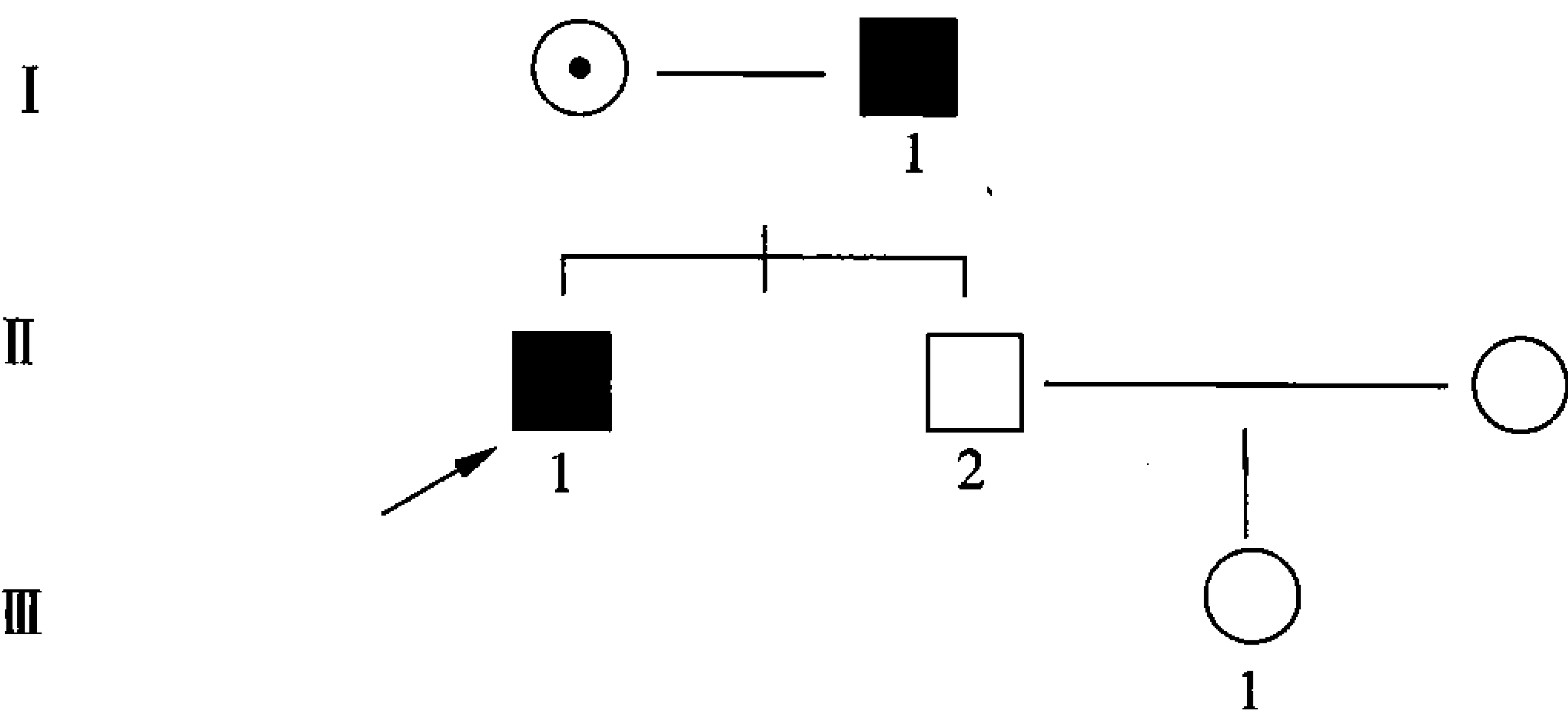


图 14－1 一成年型多囊肾系谱

表 14－2 一成年型多囊肾家系中 II_3 后概率的推算

概率	杂合子（Aa）	纯合子（aa）
前概率	1/2	1/2
条件概率	1/2	1
联合概率	1/2 × 1/2 = 1/4	1/2 × 1
后概率	1/4 ÷ (1/4 + 1/2) = 1/3	

根据分离律可推知其父是杂合子（Aa）或纯合子（aa）的前概率为 1/2，其父若是杂合子，50 岁时仍未发病的概率为 50%，若是纯合子不发病的可能性为 100%，由此可推算其父为杂合子的后概率为 1/3，该女孩为携带者的风险可能为 1/3 × 1/2 = 1/6，在其今后的人生旅途中患此病的风险将不大于 1/6。

例 2：某男，表型正常，其父为视网膜母细胞瘤患者，该男士婚后子代患此病的风险有多大？已知遗传性视网膜母细胞瘤属于常染色体显性遗传病，其临床症状表现为不完全外显，外显率为 90%，图 14－2 为调查该男士家系后所绘系谱。

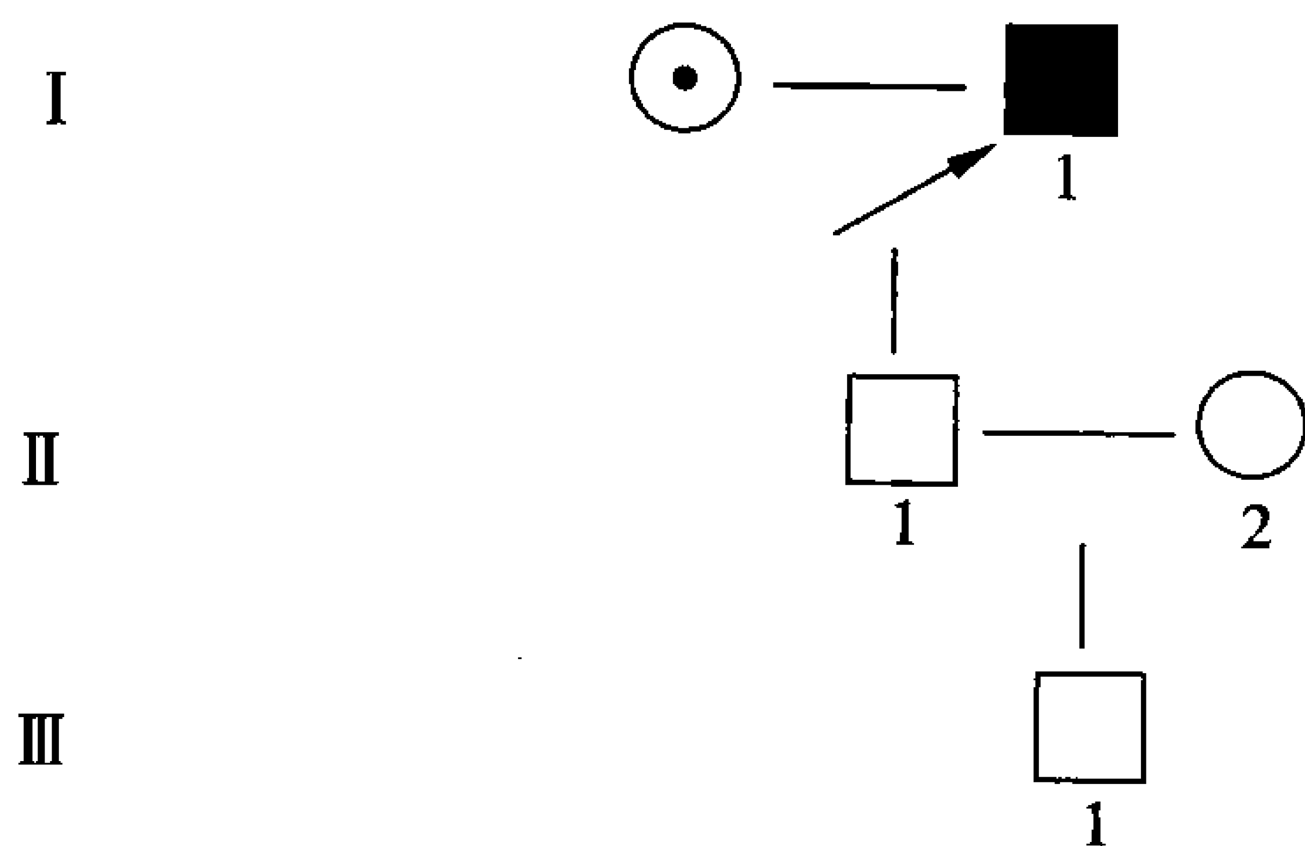


图 14-2　某视网膜母细胞瘤系谱

根据孟德尔分离律可知，II_1 可能是杂合子(Hh)也可能是纯合子(hh)，两种基因型的前概率各为1/2；如果是杂合子，不发病的可能性是1%～90%；如果是纯合子(hh)，不发病的可能性为100%。由此可推算 II_1 是杂合子的后概率为0.05/(0.05+0.5)=0.091(表14-3)，其子代III_1 发病风险将为0.09×1/2×9/10=0.041，即4.1%。

表 14-3　一视网膜母细胞瘤家系 II_1 的后概率推算

概率	杂合子(Hh)	纯合子(hh)
前概率	1/2	1/2
条件概率	1-90%=10%=1/10	1
联合概率	1/2×1/10=0.05	1/2×1=0.5
后概率	0.05/(0.05+0.5)=0.091	

2. 常染色体隐性遗传

例：某夫妇一对已经10岁的健康可爱的孪生女儿因车祸丧生。悲痛过后，该夫妇欲再生育时，又了解到令他们担忧的往事：女方曾有一哥哥，男方曾有一姑姑，年幼时都因患IH型黏多糖贮积症而死亡(图14-3)。IH型黏多糖贮积症又称Hurler综合征，为常染色

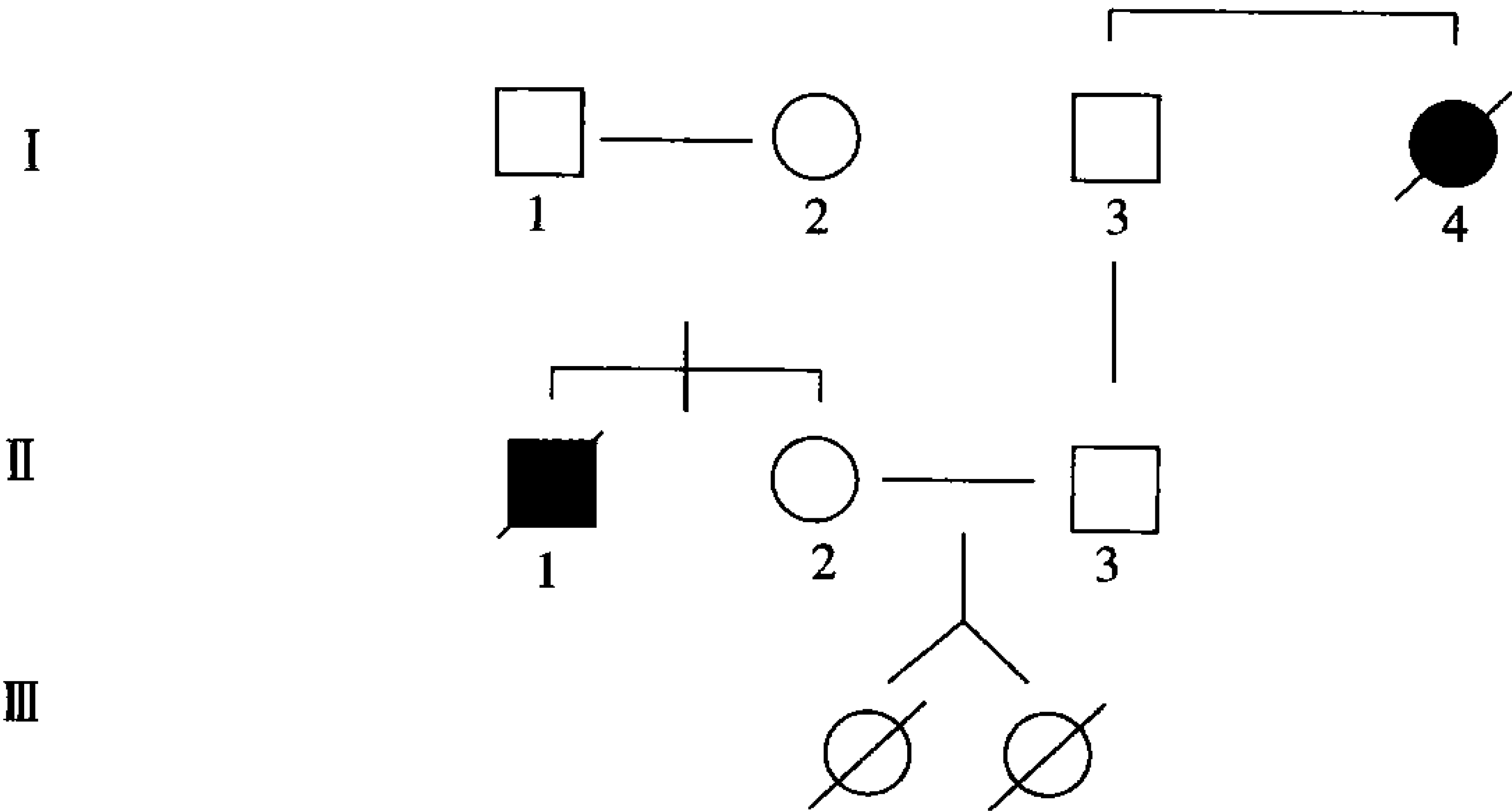


图 14-3　某IH型黏多糖贮积症系谱

体隐性遗传病，患者通常在8岁前因呼吸道感染或心力衰竭而死亡。因惧怕生出遗传病患儿，夫妇二人前来咨询。

由于该病为常染色体隐性遗传病，且Ⅱ$_2$和Ⅱ$_3$表型正常，所以二者的基因型组合有三种可能：Aa×Aa、AA×Aa、AA×AA，只有第一种基因型组合才能生出遗传病患儿，因此应首先计算出Ⅱ$_2$和Ⅱ$_3$均为杂合子的概率。从系谱可知Ⅰ$_3$和Ⅱ$_2$各有2/3的可能性为杂合子；Ⅱ$_3$是杂合子的可能性为2/3×1/2=1/3；由此可推出Ⅱ$_2$和Ⅱ$_3$均为杂合子的前概率为2/3×1/3=2/9，那么该夫妇为后两种基因组合的前概率为7/9。另外，该夫妇已生育过两个孩子，这是一个有利条件，所以，当该夫妇均为杂合子时生出两个正常孩子的条件概率为$(3/4)^2$，联合概率为9/72；当该夫妇为后两种基因组合时，生出两个正常孩子的条件概率为$(100\%)^2$，联合概率为56/72。该夫妇均为杂合子的后概率为9/65（表14-4），他们再生时，出现Hurler综合征患儿的风险将不大于9/65×1/4≈3.5%。

表14-4 某Ⅲ型黏多糖贮积症家系Ⅱ$_2$×Ⅱ$_3$后概率推算

	Aa×Aa	AA×Aa	AA×AA
前概率	2/9	7/9	
条件概率	$(3/4)^2$	$(100\%)^2$	
联合概率	$2/9\times(3/4)^2=9/72$	7/9×1=56/72	
后概率	(9/72)/(9/72+56/72)=9/65		

3. X连锁隐性遗传

例：一未婚女士表型正常，其弟弟为红绿色盲，且她的两个舅舅也是红绿色盲。前来咨询，如果她的第一个儿子正常，下个孩子的再发风险为多少？红绿色盲为X连锁隐性遗传，患者一般都为男性（XdY），图14-4为调查女方家系后所绘制的系谱。

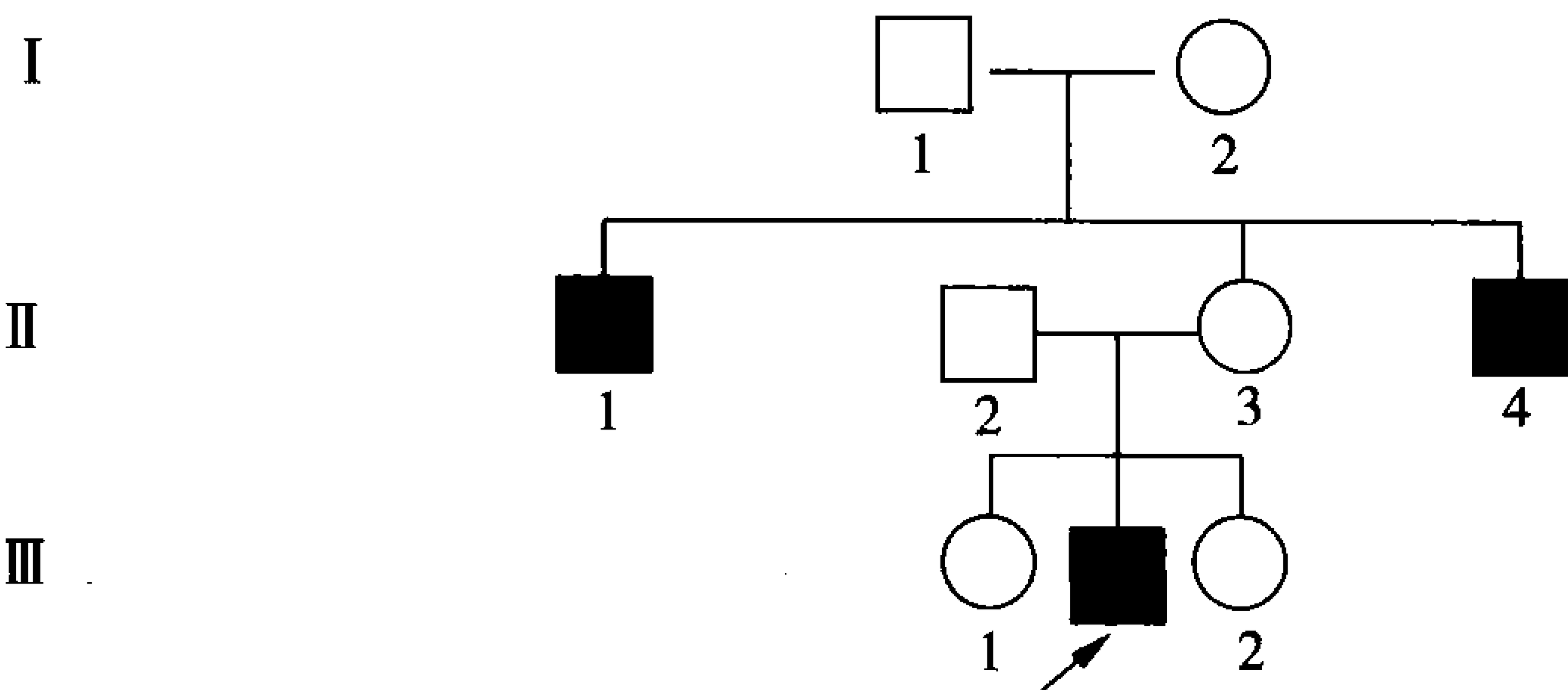


图14-4 某色盲家系系谱

由系谱可推出：Ⅱ$_3$为肯定携带者，Ⅲ$_1$为携带者（XDXd）的前概率为1/2，为正常（XDXD）的前概率也是1/2。生正常儿子越多，其是携带者的概率越小。因此，应该所Ⅲ$_1$生的正常儿子作为条件来计算其是携带者的后概率（表14-5）：

表 14-5　某色盲后概率的推算

	XDXd	XDXD
前概率	1/2	1/2
条件概率	1/2	1
联合概率	1/2	1/2
后概率	1/3	2/3

因而,考虑到该女士生了一个正常儿子后,她是携带者的概率为 1/3,其下个孩子的再发风险为:$1/3 \times 1/4 = 1/12$。

第三节　遗传病的群体筛查

新生儿筛查是对已出生的新生儿进行某些遗传病的症状前的诊断,是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法。进行新生儿筛查的这些疾病发病率高,危害大,早期治疗可取得较好的疗效。有些国家已将此项措施列入优生的常规检查,可筛查的病种已达十几种,我国列入筛查的疾病有 PKU、家族性甲状腺肿和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。

一、新生儿筛查

新生儿筛查一般是用静脉血或尿作为材料。血样的采集是在出生后 3~4 d,从足跟部采血用滤纸吸全血,形成血斑。尿样的采集是在新生儿的尿布中夹着滤纸或直接收集新鲜尿液 1~2 mL。

(一)用细菌抑制法筛查苯丙酮尿症

枯草杆菌对 β-噻吩丙氨酸敏感,将枯草杆菌与琼脂相混,并将 β-噻吩丙氨酸加入平皿中,将印有血斑的滤纸用打孔机打下的 3~6 mm 直径小片,放置于琼脂上,每个平皿中放置多个小片,在 37℃温箱中培养 24 h,只在血中苯丙氨酸升高的血斑滤纸周围,才能看到枯草杆菌在苯丙氨酸、苯丙酮酸、苯乙酸含量高的情况下形成增殖环,与平皿中央的标准相比较即可知其含量,从而做出诊断。

(二)嗜菌体抗性检测法筛查半乳糖血症

将半乳糖通路阻断的大肠杆菌与琼脂相混加入平皿中,在半乳糖存在的情况下,这种细菌对嗜菌体溶解有抗性,血斑滤纸小片周围细菌生长的情况与血中半乳糖的含量成正比,依此可做出判断。

(三)用血斑滤纸的提取液筛查家族性甲状腺肿

以 ELISA 法测定 T_4 和 TSH,可予以确诊并开始治疗。

二、杂合子筛查

杂合子是指表型正常，但带有致病遗传物质（致病基因或染色体畸变）的个体，能传递给后代使之患病的个体。一般包括：带有隐性致病基因的个体（杂合子）；带有平衡易位染色体的个体，带有显性致病基因而暂时表现正常的顿挫型或迟发外显者。

携带者筛查是指当某种遗传病在某一群体中有高发病率，为了预防该病在群体中的发生，采用经济实用、准确可靠的方法在群体中进行筛查，筛出携带者后则进行婚育指导，即可达到预期目标。携带者筛查对遗传病的预防具有积极意义，表现在：人群中许多隐性遗传病的发病率较低，但杂合子的比例却相当高，如遇到两个携带者婚配，及时检出这些隐性基因携带者，进行婚育指导，意义很大；染色体平衡易位者可有较大比例出生死胎或染色体异常患儿，如母亲是染色体14/21的平衡易位携带者，其子女中，正常儿、携带者和患儿各占1/3，一部分缺少一条染色体的胎儿不能存活而中途流产，所以及时检出有助于对该病的确诊和发病风险的推算，也便于进行遗传咨询和指导，对显性遗传病的携带者，如能及时检出，更可以预先控制发病的诱因或中间环节，防止发病或阻止病情进展，意义更大。例如，用血清中氨基己糖苷酶活性的筛查法，在犹太人群中筛查黑朦性痴呆的携带者，凡此酶活性降低者可确认为携带者，再辅以婚育指导，即可控制该病在群众中的发生。

三、产前诊断

产前诊断又称宫内诊断，是对胚胎或胎儿在出生前是否患有某种遗传病或先天畸形做出准确的诊断。在遗传咨询的基础上，对高风险的妊娠进行产前诊断，如果确认为正常胎儿则继续妊娠至足月生产，如果确认胎儿患有一种遗传病则选择性流产，这是预防遗传病患儿出生的有效手段。

（一）产前诊断的适应证

产前诊断的适应证的选择原则，一是有高风险和危害较大的遗传病；二是目前已有对该病进行产前诊断的手段。这些遗传病包括以下几类：①染色体病；②特定酶缺陷所致的遗传性代谢病；③可进行DNA检测的遗传病；④多基因遗传的神经管缺陷；⑤有明显形态改变的先天畸形。

应该接受产前诊断的适应证包括下列情况：①35岁以上的高龄孕妇或夫妇一方有明显致畸因素接触史；②夫妇之一有染色体数目或结构异常者；或曾生育过染色体病患儿的孕妇；③已知或推测孕妇是AR或XR携带者；曾生育过某种单基因遗传病患儿的孕妇；④曾生育过先天畸形（尤其是神经管畸形）的孕妇；⑤有原因不明的自然流产、畸胎、死产及新生儿死亡的孕妇。

（二）产前诊断的实验室检查

产前诊断主要通过胎儿形态特征检查、生物化学检查、染色体分析、DNA分析来进行诊断。

第四节　遗传与优生

优生科学是研究使用遗传学的原理和方法以改善人类遗传素质的科学。使人类能够获得体质健康、智力优秀的后代为目的。这里所指的遗传素质是从亲代传递到子代体格上和智能上遗传性状的总和。优生科学是一门综合性的学科，涉及医学遗传学、临床医学及环境科学等众多领域，同时，优生科学又是一项社会工程，必须通过社会措施才能在群众中广泛开展。因此，它又涉及人口学、伦理学、社会学和法学等社会科学。随着科学的发展，优生的概念也有所扩展，除了改善遗传素质外，现代的优生科学还包括通过改善后天环境的各种措施，使优秀的遗传素质得到充分的发挥，以确保人们能够得到优秀的后代，这也就是人们通常所说的优育。

由于历史上的原因，有很多学者不主张使用优生一词，改用“生殖健康”、“健康出生”等词，也是可取的。但了解一些优生科学的发展史对我们也会有所启迪。

一、“优生”意识由来已久

优生实践的历史和人类本身的历史同样悠久。在原始社会婚姻制度尚未健全的历史阶段以及在少数比较原始的地区，就有对生下时有显著残疾的婴儿予以处死的风俗习惯，仅从选择较为优秀的后代这一角度来说，这也是一种原始的优生意识，使那些“疾病基因”不致扩散，从而限制着遗传性疾病的蔓延。到了氏族社会和封建社会人类婚姻关系的进步，逐渐排除直系血亲之间的婚配。在春秋战国时期的文籍中就有“男女同姓，其生不蕃”的记载，此涉及近亲婚配的后果。后汉书五十六卷《冯勤传》中还提到选择性婚配可以优生的例子。“冯勤……曾祖父扬，……有八子……，兄弟形皆伟状，唯勤祖父偃长不满七尺，常自耻短陋，恐子孙之似也，乃为子伉娶长妻，伉生勤，长八尺三寸”。可知我们在两千年前便已观察到身材高矮与遗传有关系，并且还进而试图控制这种遗传特征。

人类进入有文字的历史阶段之后，优生意识就以各种方法在文化典籍中表达出来，流传下来。最著名的被认为是倡导优生的先驱乃是柏拉图，这位著名的古希腊哲学家主张对婚姻关系加以控制和调节，以达到生育优秀的儿女，并倡言将衰弱、有病或低能的个体处死。到了3世纪，古罗马皇帝在公元一世纪就曾颁布法规禁止表亲结婚，违者治罪。古代犹太人的法典中也规定多种有亲属关系的男女不能结婚。

二、优生学发展的“误区”

1883年，英国科学家Galton在《对人类才能及其发展的调查研究》这一论文中，首先使用他所合成的一个新词“优生学”(eugenics)。他为优生学所下的定义是“在社会控制下，能够从体力和智能等方面改善或损害后代的种族素质的各种动因的研究”。他的优生概念就是促使具有优良或健全素质人口的增加，并防止具有不良素质人口的增加。

但是Galton本人以及后来一些优生学者们都过分地强调了人类聪明才智的遗传，宣

扬民族优劣，把阶级差别与遗传学等同起来。种族主义和优生学中的伪科学成分相结合，为反动政客所利用，带来了极为严重的恶果，在纳粹德国达到了顶峰。希特勒叫嚷要创造一个亚利安“主帝民族”，打着优生的旗号，屠杀了数百万犹太人。这一人类历史上骇人听闻的法西斯暴行以及他一些秘密大屠杀计划，使优生学、优生运动和优生政策蒙受了巨大的耻辱。当时坚持科学立场的优生学家，就对这些错误和罪行有着严肃的批评态度。例如，早在1916年美国医学家，优生学家鲁滨逊尖锐地提出：“优生运动也一样，被狂妄的附和者所破坏了……”。我国优生学家潘光旦教授，就在法西斯横行的1939年，写了《演化论与几个当代的问题》一文，明确批判了纳粹的反动政策。这都表明优生学的科学成分，始终并没有被一度严重存在的伪科学成分所淹没和压倒，而且，在另一方面，就在20世纪前半期，优生学的科学基础和技术基础也在不断地扩大。

三、优生和优育

优生是强调“生”得“优”，其重点内容是减少出生缺陷。如果一个出生健全的婴儿在后天环境中得不到很好的哺育和教养，也很难保证他的身心健康，所以优育强调“育”得“优”，其工作范围包括从受精以后的全部胚胎发育过程直到分娩后婴幼儿的保育。也就是说，优生侧重于改善人类的基因型，优育则着眼于表现型的正常表达。所以，广义的优育工作还应包括良好的家庭教育，学校教育和社会教育。只有优生和优育双管齐下，才能培出真正德、智、体全面发展的后代，使我国人口素质得以提高。优育的研究分为“优境学(euthenics)”、“优形学”和“优心学”等几个方面。优境学研究如何改善人类的物理、生物和社会的环境条件，从而保证个体的体格和智力得以健康发展，其主要内容包括孕期医学、围生期医学、婴幼儿保健和幼儿教育等。优形学是利用药物和手术等医疗手段来治疗遗传病及矫正畸形，以达到补偿和挽救某些有遗传病的个体。如筛查苯丙酮尿症患儿，给予饮食控制治疗，使之智力达到正常水平；给糖尿病患者定期注射胰岛素；用激素改善第二性征发育不良以及手术治疗先天性幽门狭窄、唇裂等。目前，在某些临床研究单位已经成功地进行了某些畸形胎儿的宫内手术。此外，优形学主张改善环境条件控制表型的形成，如有人主张，在胚胎期或婴儿期，通过加强母体或新生儿的营养有可能使胎儿或婴儿的脑细胞增殖多一些，从而在基因型不变的情况下，使婴儿的智力加强，优形学只能改善其表现型而仍不能改变其遗传基因型。优心学是一门新兴学科，其主要研究内容为下述两个方面：首先，是保证孕妇在怀孕过程中，保持良好的心理状态，大量的生理学及生物化学资料说明，当人们处于悲哀、忧虑、恐惧、烦躁等消极情绪之下，对身体的功能，包括消化、睡眠以及各种激素的分泌功能都会发生不正常的影响。如在妊娠早期，母亲情绪可能导致胎儿出现某些畸形，如唇裂等；其次，是研究怎样培养幼儿有健全的心理状态和优美的行为。

【思考题】

1. 什么是遗传咨询？遗传咨询的主要步骤有哪些？
2. 什么是优生学？其主要研究内容有哪些？

3. 遗传病的群体筛查有哪些方法?

（辛利军）

参考文献

[1] 夏家辉.医学遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
[2] 陈竺.医学遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2001.
[3] 陈仁彪,冯波.医学遗传学[M].上海:上海科学技术文献出版社,1994.
[4] 翟中和,王喜忠,丁明孝.细胞生物学[M].北京:高等教育出版社,2000.
[5] 贲长恩,牛建昭.分子细胞学与疾病[M].北京:人民卫生出版社,2003.
[6] 张忠寿.细胞生物学和医学遗传学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003.
[7] 杨建一.医学细胞生物学[M].北京:科学出版社,2000.
[8] 赵斌.医学遗传学基础[M].北京:科学出版社,2003.
[9] 李弋.医学遗传学基础[M].西安:第四军医大学出版社,2005.
[10] 丰慧根,徐思斌,杨保胜.医学遗传学[M].北京:人民军医出版社,2003.
[11] 康晓慧.医学生物学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
[12] 左伋.医学遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
[13] 张秋雨,刘中海,王宪.生物学达标[M].延边:延边大学出版社,2000.
[14] 肖小芹.医学细胞生物学与遗传学[M].北京:高等教育出版社,2006.
[15] 杨保胜,戴忠辉,李晓文.医学遗传学与生殖科学[M].郑州:郑州大学出版社,2004.
[16] 丰慧根.医学遗传学[M].北京:人民军医出版社,2005.
[17] 傅松滨.医学遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
[18] 李璞.医学遗传学[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999.

书名
前言
目录